



Séance académique

Mercredi 30 mai 2018

Compte rendu

1- ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Approbation du compte rendu de la séance du 2 mai 2018 (document disponible sur le site de l'AnP)
- ✓ Informations du Président
 - accueil des collègues du Sénégal ;
 - réunion avec Biologie Sans Frontières le 8 juin ;
 - l'Agence Française de lutte contre le dopage a sollicité l'AnP pour désigner deux représentants à la commission des sanctions ;
 - éloge par Jean-Pierre LOUSSON de Jean DRÉANO qui aurait eu 100 ans et qui a défendu l'exercice professionnel.
- ✓ Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Perpétuel
 - la 2^{ème} section déclare la vacance de deux postes de membre titulaire l'un IDF et l'autre non IDF ;
 - rappel de la séance penta-académique sur l'antibiorésistance, le 13 juin, il faut s'inscrire auprès du secrétariat ;
 - rappel d'assurer une bonne coordination avec les membres correspondants étrangers au sein des sections ;
 - Daniel COUTURIER, Secrétaire Perpétuel de l'Académie nationale de médecine nous informe de la parution d'un rapport sur « *Efficacité et effets indésirables des statines : évidences et polémiques* ».
- ✓ Élections

Scrutateurs : Christine CAPDEVILLE-ATKINSON (2^{ème} section) et Geneviève DURAND (3^{ème} section)

- **Membre titulaire non IDF de la 4^{ème} section** (66 votants et 5 bulletins nuls)

1^{ère} ligne : Marie-Christine PÉRAULT-POCHAT (58 voix)
2^{ème} ligne : Patrick TURLIER (2 voix) 13

Est élue : Marie-Christine PÉRAULT-POCHAT

2- TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

2.1 EXPOSÉS

« *Modules de cyberapprentissage "Médicaments contrefaits/falsifiés" à l'usage des étudiants des facultés de pharmacie de santé francophones* »

Évelyne KOHLI, PU-PH des disciplines pharmaceutiques, UFR des Sciences de Santé, Université de Bourgogne, CHU de Dijon, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Les médicaments contrefaits-falsifiés représentent un problème majeur de santé publique dans toutes les régions du monde. La formation des acteurs de terrain et notamment des professionnels de santé, au premier rang desquels les pharmaciens, est un élément critique dans la lutte contre ce fléau.

Le module de formation présenté a été proposé et créé dans le cadre de la Conférence Internationale des Doyens des facultés de Pharmacie d'Expression Française (Cidpharmef), à l'usage des étudiants de ces facultés. Il est maintenant accessible gratuitement (<https://sefca-umdpcs.u-bourgogne.fr/nos-formations/pole-medicament/medicaments-contrefaits-falsifies.html>) à tous les publics, dont les étudiants des autres formations de santé ainsi qu'à tous les professionnels de santé. Il a été soutenu en 2015 par l'UNESS (Université Numérique en Santé et Sport) dans le cadre d'un appel à projets.

L'objectif de cet enseignement généraliste est d'appréhender la problématique de la contrefaçon/falsification de médicaments dans sa globalité et de connaître les stratégies de lutte, en particulier le rôle des pharmaciens. Le module comporte 14 chapitres : Définitions ; Causes économiques, juridiques et politiques ; Conséquences sanitaires et économiques ; Principaux chiffres ; Vente sur Internet ; Organismes impliqués dans la lutte et stratégies ; Rôle des pharmaciens à tous les niveaux du circuit du médicament et dans le laboratoire de contrôle ; Éthique et déontologie. Chaque chapitre contient un cours avec diaporama sonorisé et bibliographie, entrecoupé de quizz permettant de s'auto-évaluer.

Cet enseignement pourra être enrichi de nouveaux chapitres sur le rôle des médecins et autres professionnels de santé dans la lutte contre ce fléau ainsi que de cas de terrain.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Monique ADOLPHE (C) indique qu'il y a une section « falsification » à l'Académie de médecine ;

(R) : il y a un travail important réalisé en collaboration avec le Pr GENTILINI qu'il faudra poursuivre pour enrichir d'autres modules.

Renée GRILLOT (Q) : 1/ qu'en est-il des médicaments « sous standard » qui circulent beaucoup, en particulier à Madagascar, c'est un autre problème, mais est-il abordé ? 2/ est ce que les modules vont évoluer ?

(R) : 1/ effectivement les conséquences pour la santé publique sont importantes, mais nous ne les avons pas inclus car nous considérons qu'il y aurait un risque de confusion et de discrédit pour certains pays. Ils justifient un autre enseignement.

2/oui car chaque diapositive est indépendante et il est tout à fait possible de faire des ajouts ou des corrections.

Agnès ARTIGES (C) : ce sujet important est suivi par l'Académie et sera traité le 17 octobre. Les causes ne sont pas du même ordre, des mafias d'un côté et le manque de moyens, mauvaises conditions de stockage de l'autre. En ce qui concerne les médicaments falsifiés, il y a un groupe de veille commun avec l'Académie nationale de médecine.

René CÉOLIN (Q) : votre cours est-il accessible aux faussaires et autres contrefacteurs ?

(R) : le cours est accessible partout, mais il ne donne pas de recette ni d'information sensible. Le message aux pharmaciens d'officine ne doit pas être alarmiste, mais pertinent.

« Nanosystèmes oraux comme immunothérapie pour le traitement de l'allergie à l'arachide »

Juan M. IRACHE, Docteur et Professeur à la Faculté de Pharmacie et Nutrition, Université de Navarre, Pampelune (Espagne), membre correspondant étranger de l'Académie nationale de Pharmacie (Espagne)

L'allergie à l'arachide peut entraîner des réactions sévères, comme le choc anaphylactique, susceptibles de menacer le pronostic vital. Il n'existe actuellement aucun remède et les personnes souffrant de cette allergie doivent constamment faire attention pour éviter de manger accidentellement des aliments contenant des arachides. Dans cas de réaction allergique grave, la personne souffrant d'anaphylaxie nécessite l'administration urgente d'une injection d'épinéphrine. L'immunothérapie orale a été proposée pour réduire et, si possible, éliminer le risque de réactions supplémentaires associées à l'exposition aux allergènes alimentaires. Dans ce contexte, l'immunothérapie orale basée sur l'utilisation d'adjuvants pourrait augmenter leur efficacité ainsi qu'à accélérer le développement de la tolérance à l'allergène.

Dans ce travail, des nanoparticules avec des propriétés muco-pénétrantes ont été développées pour acheminer un extrait d'arachide jusqu'à l'épithélium intestinal. Des particules présentant une taille moyenne d'environ 240 nm et un contenu en protéines d'arachide allant jusqu'à 95 µg/mg ont été préparées. Leur formulation a ensuite été optimisée pour augmenter leur perméabilité à travers la couche du mucus de la muqueuse intestinale. Une étude sur la capacité de protection chez la souris a montré, par ailleurs, que les nanoparticules induisent des niveaux plasmatiques importants et similaires de IgG1 et IgG2a. En revanche, le taux d'IgE spécifique a été inférieur à celui observé chez les animaux immunisés avec une solution contenant l'extrait protéique d'arachide. Enfin, une étude chez un modèle de souris allergique à l'arachide, a montré que ces mêmes nanosystèmes administrés par voie orale, ont permis de protéger, de manière satisfaisante, les animaux du choc anaphylactique induit par l'administration intrapéritonéale de l'extrait protéique d'arachide. L'ensemble de ces résultats tend à démontrer que les nanoparticules développées sont capables de réduire les risques d'anaphylaxie et d'offrir un taux de protection significativement supérieur à celui obtenu par une immunothérapie traditionnelle.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Évelyne KOHLI (Q) : pourquoi utilisez-vous la toxine du choléra ?

(R) : pour entraîner une anoxie et la destruction des villosités intestinales.

« Développement de la recherche évaluative : le cas de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique »
Jean-François BUSSIÈRES, *Professeur titulaire de clinique à la Faculté de Pharmacie de Montréal (Canada), membre correspondant étranger de l'Académie nationale de Pharmacie (Canada)*

Objectifs :

- situer la recherche évaluative et ses enjeux au Canada ;
- présenter un profil de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique et ses axes ;
- illustrer l'activité de cette unité par une sélection de projets et commenter quelques retombées.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

La conférence a été présentée en vidéo. Les éventuelles questions sont à adresser au secrétariat qui les communiquera à l'auteur pour réponse.

« Récepteurs du développement embryonnaire : rôles physiologiques et ciblage thérapeutique en cancérologie »

Jean-Paul BORG, *Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Marseille, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) et Institut Paoli-Calmette. Membre de l'Institut Universitaire de France. Lauréat du Grand Prix 2017 de l'Académie nationale de Pharmacie*

Les cellules cancéreuses sont assujetties à un large spectre de facteurs de croissance extracellulaires d'origine peptidique ou lipidique impliqués dans l'initiation, la croissance et la dissémination des tumeurs, le renouvellement des cellules souches initiatrices et la résistance aux traitements. Certains de ces facteurs ainsi que leurs récepteurs membranaires et leur signalisation ont une grande importance au cours du développement embryonnaire ; ils sont moins actifs chez l'adulte et se réinitialisent dans la cellule cancéreuse. Parmi les voies de signalisation développementales défectueuses dans le cancer (Hedgehog, Notch, Hippo, Wnt), il est récemment devenu clair que les facteurs de croissance Wnt joue un rôle central dans toutes les étapes de la maladie, de l'initiation de la tumeur à la dissémination métastatique et que leur ciblage représente une avenue possible pour des traitements en cancérologie.

Notre équipe étudie particulièrement des récepteurs membranaires et les ligands de la voie de signalisation Wnt dont le rôle est maintenant bien établi dans de nombreux cancers. Nos recherches portent sur le mode d'action de ces récepteurs et leurs voies de signalisation au cours du développement embryonnaire, sur leur réactivation et implication au cours du processus tumoral et sur la conception de stratégies thérapeutiques capables de bloquer leurs effets.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Christiane GARBAY (Q) : 1/ pour ce type d'approche (anticorps qui ciblent PTK7) dans le cancer du sein, il faut être sûr que la femme n'est pas enceinte ? 2/ Pourquoi faut-il associer une toxine aux anticorps anti PTK7 ?

(R) : 1/ pour la plupart des chimiothérapies, il faut prendre ce type de précaution. Il y a peu d'effets indésirables avec cette immunothérapie.

2/ C'est un nouveau concept pour augmenter l'effet thérapeutique immunothérapie en ciblant mieux le récepteur et en détruisant la cellule.

Jean-Roger CLAUDE (Q) : 1/ peut-on utiliser les phases traditionnelles de développement pour ces médicaments, sachant que la FDA permet l'administration à des patients en fin de vie ? 2/ quelle perspective dans les cancers des cellules sanguines ?

(R) : 1/ dans le champ de la cancérologie, il y a des mises sur le marché rapide de médicament qui prolonge la vie mais dont la toxicité est mal connue, les patients sont d'ailleurs demandeurs. La toxicité à long terme de ces chimiothérapies qui induisent des cancers secondaires est une problématique importante, mais en dehors de mon champ d'investigation. 2/ Il y a un essai clinique qui va être initié dans la leucémie.

Bernard TEISSEIRE (Q) : existe-t-il une évolution dans le temps de la densité et de la nature de ces récepteurs sur les cellules tumorales ?

(R) : la dynamique d'apparition de ces cancers n'est pas très bien connue et le nombre de récepteurs exprimés reste à évaluer.

Jean-Michel GUILLON (Q) : Quelles sont les raisons de la désinhibition des voies de l'embryogénèse à l'âge adulte ?

(R) : au niveau génétique et épigénétique, on connaît les facteurs de transcription impliqués dans la répression, mais il n'y a pas de répression totale. Il a été démontré chez la souris que s'il y a répression totale du gène, le phénotype est modifié.

2.2 COMMUNICATION

« Rôle du récepteur 1 à la prokinéticine (PKR 1) dans les affections cardiaques et métaboliques »

Canan NEBIGIL, *Directrice de recherche au CNRS de l'École Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg, présentée par la 2^{ème} section*

Les prokinétines sont des hormones angiogéniques qui exercent leurs fonctions biologiques par l'intermédiaire de deux récepteurs couplés aux protéines G : PKR1 et PKR2. Nos travaux antérieurs ont montré que le récepteur PKR1 est une cible thérapeutique prometteuse pour traiter l'insuffisance cardiaque. Cependant, la nature peptidique de la prokinétine rend trop complexe son développement comme médicament. Par ailleurs, la prokinétine active aussi le récepteur PKR2 qui a des effets délétères sur le cœur. Pour contourner ces problèmes, nous avons cherché à développer les premiers agonistes non-peptidiques du récepteur PKR1. En s'appuyant sur des travaux de modélisation moléculaire, nous avons identifié le premier ligand spécifique de PKR1 : IS20. Nous avons démontré que l'IS20 est capable de prévenir les lésions consécutives à un infarctus du myocarde chez la souris. Ce composé améliore les fonctions cardiaques en activant la prolifération de cellules progénitrices cardiaques et la néovascularisation (Gasser *et al*, *PlosOne*, 2015). Dans une deuxième étude, nous avons évalué le potentiel cardioprotecteur d'IS20 face à la toxicité induite par la doxorubicine, un anticancéreux de la famille des anthracyclines très utilisé malgré ses effets iatrogènes au niveau cardiaque. Nos résultats montrent que l'IS20 atténue l'apoptose des cardiomyocytes H9c2 et des cellules progénitrices humaines de types EPDC, induite par la doxorubicine, sans affecter la cytotoxicité de ce médicament sur les cellules cancéreuses. Dans un modèle de cardiotoxicité chronique, l'IS20 maintient l'intégrité cellulaire et tissulaire des vaisseaux et protège des défaillances produites par la doxorubicine. Ces résultats suggèrent donc que l'IS20 présente un potentiel thérapeutique prometteur pour protéger les patients cancéreux des effets cardiotoxiques des anthracyclines (Gasser *et al*, soumis à publication, 2018).

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Christiane GARBAY (Q) : avez-vous étudié un dimère de l'IS20 puisque le récepteur est dimérique ?

(R) : *la dimérisation du récepteur n'est pas induite par le ligand et IS20 n'est pas un ligand.*

Claude MONNERET (Q) : lors de l'administration simultanée ou répétée de IS20 et de doxorubicine, y a-t-il réduction de la cardiotoxicité immédiate mais aussi cumulative ?

(R) : *IS20 réduit la toxicité aigüe.*

Alain BERDEAUX (Q) : avez-vous démontré *in vivo* l'efficacité de IS20 après traitement chronique à la doxorubicine ?

(R) : *nous pensons que l'action de IS20 est préventive et régénérative.*

Jean-Claude STOCLET (Q) : que sait-on de la production de prokinétine et de l'expression du récepteur PKR1 dans le cœur dans des conditions physiologiques ?

(R) : *ils sont exprimés principalement dans les cellules endothéliales cardiaques.*

Le Président Jean-Loup PARIER clôt la séance à 16h40.

* * *

*

Jean-Loup PARIER

Président

Agnès ARTIGES

Secrétaire Perpétuel