

Séance académique

Mercredi 13 mars 2019

Compte rendu

1-ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Approbation du compte rendu de la séance du 13 février 2019
- ✓ Informations de la Présidente

La Présidente évoque

- la demande de rendez-vous prise auprès de Mme Emmanuelle WARGON, Secrétaire d'État auprès du Ministre d'État, Ministre de la Transition Écologique et Solidaire ;
- la rencontre avec Grégory ÉMERY, Conseiller technique auprès de Mme la Ministre Agnès BUZYN ;

La Présidente rend hommage à Henrik DE JONG disparu le 22 février (membre correspondant étranger des Pays-Bas).

- ✓ Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Perpétuel
 - Ouvrage « Réponses à 50 questions sur le soleil et la peau » co-écrit par Laurence Coiffard et Céline Couteau. Paru aux Éditions Le Moniteur des Pharmacies, 200 pages - ISBN 978-2-37519-037-1.
 - Lettre de remerciements d'Agnès Buzyn suite à l'envoi de nos recommandations concernant le dépistage de la maladie rénale et la prévention des risques iatrogènes médicamenteux : « *j'ai pris connaissance avec intérêt de la stratégie que vous développez dans ce domaine et j'entends l'accompagner* ».
 - Lettre de remerciements de Mme Carine WOLF-THAL à propos de la vaccination contre le papillomavirus en vue de la prévention des cancers : « *je partage pleinement avec vous la nécessité de travailler sur les axes de prévention* ».
 - Rappel de la séance délocalisée à Caen les 17 et 18 mai 2019. La fiche d'inscription et l'ordre du jour sont disponibles sur le site public de l'AnP.
 - Rappel de la visite de Génopole, organisée par la 1^{ère} section, le 10 avril 2019. Inscription auprès du Secrétariat Général.

2- TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

2.1 DISCUSSION OUVERTE SUR UNE QUESTION D'ACTUALITÉ

Suite aux recommandations sur « *Maladie rénale chronique : Prévention des risques de iatrogénies médicamenteuses et dépistage de la maladie* », animée par Daniel VASMANT

Daniel VASMANT présente quelques diapositives montrant la contribution de l'Académie nationale de Pharmacie lors de cette Journée mondiale du Rein le 13 mars 2019 notamment grâce aux recommandations qui ont été adoptées par son Conseil d'Administration le 12 février 2019.

Les maladies rénales chroniques touchent trois millions de français dont la moitié ne le sait pas. Les facteurs de risque sont connus et facilement repérables par les professionnels de santé. Elles ont un coût économique et sociétal élevé de l'ordre de 4 milliards d'euros. La prescription et la dispensation des médicaments chez ces patients sont souvent inadaptées. Dans la cohorte CKD-Rein qui incluait plus de 3 000 patients adultes atteints de maladie rénale chronique

suivis par des médecins spécialistes, huit médicaments en moyenne étaient pris mais la moitié des patients avaient au moins un médicament inapproprié.

Les recommandations sont destinées aux :

- Prescripteurs : inscrire sur l'ordonnance le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé, s'assurer, lors de la prescription de médicaments connus comme néphrotoxiques et notamment les AINS, de l'absence de maladie rénale chronique, prévenir les patients atteints de maladie rénale chronique d'éviter toute automédication et tenir à jour le DMP du patient en indiquant le statut de malade rénal chronique et le DFG estimé. Pour les radiologues vérifier systématiquement le DFG estimé avant de réaliser un scanner ou une IRM avec injection de produit de contraste,
- Pharmaciens d'officine : vérifier les posologies en fonction du DFG estimé et détecter les interactions médicamenteuses, consulter le DMP et demander au patient les derniers résultats de biologie, ne pas délivrer de médicaments ou compléments alimentaires à potentialité de toxicité rénale et, pour tout usager en cas d'automédication, les informer des dangers d'une toxicité rénale potentielle, sensibiliser à l'intérêt du dépistage de la maladie rénale chronique et enfin se former à la prévention des maladies rénales et à l'adaptation posologique,
- Biologistes médicaux : participer aux campagnes de dépistage chez les sujets à risque, mettre en pratique la recommandation de la HAS sur l'estimation du DFG estimé par la formule CKD-EPI, alimenter le DMP (Dossier Médical Partagé) par le DFG estimé et participer à la mise au point explicative du résultat biologique du DFG estimé figurant sur la feuille de résultats,
- Pouvoirs publics : renforcer l'enseignement sur le fonctionnement du rein, mettre en place des campagnes de dépistage et d'information, mettre en place un guide de bon usage des médicaments chez les patients à risque, demander aux éditeurs de logiciels de prescription et dispensation de prévoir une fonction d'alerte, prévoir une révision des résumés des caractéristiques des produits pour adapter les posologies selon le DFG estimé par l'équation CKD-EPI,
- Grand public : participer aux campagnes de dépistage, éviter l'usage en automédication de médicaments contenant des AINS y compris l'aspirine à forte dose,
- Patients atteints de maladie rénale chronique : signaler à tout professionnel de santé la maladie rénale chronique, respecter un suivi biologique et médical régulier, se rapprocher d'associations de patients.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

La Présidente Christiane GARBAY souhaite une discussion très ouverte sur cette thématique.

Patrick COUVREUR fait part de son expérience personnelle, ce qui l'amène à poser la question suivante : est-ce que le débit de filtration glomérulaire (DFG) est un marqueur fiable de l'insuffisance rénale puisque sa valeur varie en fonction de l'âge, de la masse musculaire, de l'origine ethnique ... ?

(R) : le DFG est un biomarqueur imparfait mais facile à utiliser. Il s'agit d'une estimation grâce à la formule CKD-EPI et au dosage immunologique de la créatininémie, ce qui est recommandé par la HAS. Un bon clinicien doit d'abord évaluer la masse musculaire car, chez les sportifs dotés d'une masse musculaire importante, le niveau de la créatinine peut être au-dessus des normes sans traduire une insuffisance rénale. À l'inverse, une créatinine subnormale chez un sujet amyotrophique et âgé peut masquer une insuffisance rénale chronique. Des recherches sur d'autres biomarqueurs sont néanmoins en cours.

Antoine COQUEREL (C) : il n'est effectivement pas toujours facile d'interpréter la clairance de la créatinine. En fait, il ne s'agit pas d'une clairance car cela nécessiterait qu'on mesure en même temps ce qu'il y a dans l'urine. Cela n'est plus pratiqué aujourd'hui, essentiellement par manque de temps. Le début de l'insuffisance rénale doit être confirmé par une vraie mesure de la clairance de la créatinine. On ne peut calculer une physiologie rénale que si le débit urinaire est > 1 ml/min. Tout sujet doit d'abord être hydraté. Or, la moitié de la population âgée est chroniquement déshydratée. Autrement dit, de nombreux paramètres créent des erreurs d'interprétation. Dans le cas des insuffisances rénales modérées, c'est-à-dire < 60 ml/min/1.73 m², il faudrait effectuer une vraie clairance de la créatinine après réhydratation.

(R) : en effet, il ne faut pas regarder uniquement le DFG estimé. Il faut effectivement regarder d'autres biomarqueurs comme l'imagerie rénale, l'existence d'une hématurie, d'une protéinurie, la microalbuminurie, l'ionogramme, le taux d'hémoglobine, le bilan phosphocalcique et le dosage de l'acide urique ... Le contexte clinique est également essentiel à prendre en compte notamment les facteurs de risque (diabète, HTA, risques vasculaires, prise de médicaments néphrotoxiques, antécédents personnels et familiaux de maladies rénales, etc..)

Alain BERDEAUX (Q) : au final, à quel moment un patient est-il en insuffisance rénale chronique ?

(R) : lorsque le DFG estimé est ≤ 45 ml/min on peut parler d'insuffisance rénale chronique. Les reins sont des organes complexes qui, lorsqu'ils sont altérés, ne se régénèrent pas. Les 20 % des néphrons restants ont alors une charge métabolique et physiologique plus importante à assurer et ils s'altèrent plus vite. Des antécédents de maladie rénale comme, par exemple, une pyélonéphrite apparemment guérie, sans séquelles peut conduire à des modifications épigénétiques et entraîner un risque d'insuffisance rénale chronique des années plus tard. Après 70 ans, on perd entre 1 et 1.5 ml/min/an. Une partie importante des sujets insuffisants rénaux est liée au vieillissement. L'apport sodé et

l'apport protidique importants concourent à l'installation d'une insuffisance rénale chronique. En revanche, l'exercice physique concourt à la prévention des maladies rénales.

Christiane GARBAY (Q) : quelles peuvent être les alertes ?

(R) : le problème est qu'il s'agit de maladies silencieuses. Il n'y a pas de signes cliniques spécifiques. Malheureusement ces maladies deviennent bruyantes lorsqu'il est trop tard. C'est pour cela que le dépistage doit être réalisé.

Anne-Françoise KUHN (Q) : la nomenclature des actes de biologie impose au biologiste d'évaluer le DFG estimé lors du dosage de créatinine par CKD-EPI. Le Cockcroft a été rajouté car, dans les AMM, l'adaptation posologique des médicaments s'effectue avec cette formule. Aujourd'hui les biologistes rendent les deux résultats.

(R) : en fait, le rendu des résultats dans les laboratoires de ville est disparate. De plus, il n'existe pas de texte explicatif consensuel. Les recommandations de la HAS sont précises mais ne sont pas mises en pratique pour autant. D'où nos recommandations.

Liliane GRANGEOT-KEROS (Q) : le pharmacien d'officine, par un autotest ou un TROD, pourrait-il jouer un rôle actif dans le dépistage ?

(R) : c'est la préconisation du groupe de travail. Si l'on veut contrôler la protéinurie avec une bandelette réactive, les officines doivent disposer de toilettes accessibles au public, d'une zone de confidentialité pour expliquer les facteurs de risque, avoir des documents supports adaptés aux pharmaciens, placer des affiches dans les officines. En outre, ce dépistage doit être organisé sur la base du volontariat. Les pharmaciens sont des acteurs de proximité comme les médecins généralistes et les biologistes avec lesquels on pourrait imaginer des campagnes organisées de dépistage, notamment lors de la semaine du Rein qui a lieu chaque année en mars. Le groupe de travail pourrait continuer son travail si le Conseil d'administration en est d'accord : proposer la mise en place d'éléments concrets, logistiques ...

Geneviève DURAND (C) : il faut faire confiance au médecin généraliste qui a une connaissance plus globale de la physiologie de son patient contrairement au néphrologue trop spécialisé.

(R) : je suis tout à fait d'accord avec votre intervention. Le réseau RENIF auquel je participe se compose de néphrologues mais aussi de généralistes, de diététiciennes, de psychologues, de personnes qui travaillent sur l'éducation thérapeutique - tous avec un objectif commun : la prise en charge correcte des patients. Il faut éviter que les patients n'arrivent en insuffisance rénale terminale sans avoir été identifiés au préalable et pris en charge. Or chaque année un tiers des patients qui nécessitent une suppléance en raison d'une insuffisance rénale terminale n'ont pas été préparés. C'est catastrophique.

Christiane GARBAY (Q) : pour faciliter les greffes ne peut-on pas aujourd'hui proposer un don de rein de façon plus facile ?

(R) : le don d'organe – le prélèvement de rein sur personne décédée - est aujourd'hui très codifié et la procédure est simplifiée dans le but d'augmenter le nombre de greffons disponibles. Si de son vivant on ne veut pas donner ses organes en cas de décès, il faut s'inscrire sur le registre de refus de dons d'organe hébergé par l'Agence de Biomédecine et/ou en informer clairement ses proches. En ce qui concerne le don d'organe de son vivant, c'est plus complexe mais cela se développe afin d'augmenter le nombre et la qualité des greffes, ce qui peut permettre, notamment, des greffes préemptives sans passer par la case dialyse. Des campagnes « Don d'organe, don de vie » sont organisées. Il faut un donneur potentiel, souvent intrafamilial. La préparation psychologique et le suivi du donneur comme du receveur sont très importants. Promouvoir le don d'organe est une des priorités de santé publique soutenue par les associations, la communauté médicale et les pouvoirs publics.

2.2 QUESTION D'ACTUALITÉ

« Présentation du rapport "Médicaments et environnement" 2008 – Actualisation 2019 »

Hélène FENET, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Le rapport « Médicaments et environnement » en cours de parution représente le fruit d'un travail collégial de différents membres de l'Académie nationale de Pharmacie avec la participation de membres de l'Académie d'Agriculture de France et de l'Académie Vétérinaire. Ce rapport actualisé fait suite aux travaux du Colloque ICRAPE de 2016.

Lorsque l'on consomme des produits à des fins thérapeutiques, une part de cette consommation est déversée dans l'environnement en particulier : eaux usées, eaux de surface ou milieu aquatique en général.

Les résidus de médicaments ont une grande capacité de transformation dans le milieu. Ils sont présents avec d'autres micropolluants du milieu aquatique. Des campagnes nationales ont été conduites et une cartographie des contaminants émergents, notamment des médicaments, a été élaborée. Les résidus de médicaments sont présents dans les différents compartiments de l'environnement, à des concentrations certes faibles, mais pouvant conduire à des risques écotoxiques.

Des travaux actuels portent sur la recherche d'une meilleure connaissance des métabolites et des produits de transformation de ces micropolluants. Si l'on veut conduire aujourd'hui des études d'évaluation des risques sanitaires ou environnementaux, les données toxiques et écotoxiques manquent. Face à ce constat, les exigences en termes d'évaluation des risques pour l'environnement ont été renforcées dans le cas des dossiers européens de mise sur le

marché des médicaments. De plus, une intégration des données sur les résidus de médicaments a été introduite dans les programmes européens et français de surveillance de la qualité des milieux aquatiques. Ainsi, une dizaine de médicaments est suivie dans le cadre de ce programme.

Dans ce contexte, l'Académie nationale de Pharmacie a proposé des recommandations en 2019.

Pour la surveillance des milieux : avoir des molécules étalons et standardiser les méthodes d'analyse, réaliser des campagnes de dosages de résidus de médicaments, étudier la pertinence et la faisabilité d'indicateurs agrégés.

Pour la conduite de l'évaluation des risques : encourager la création de bases de données européennes et inciter au libre partage des informations, promouvoir les programmes de recherche sur les approches améliorant l'évaluation quantitative des risques, poursuivre la démarche de priorisation des risques.

Pour les professionnels de santé : évaluer l'impact de la dispensation unitaire des médicaments sur les concentrations environnementales en résidus de médicaments, développer les mesures de gestion pour renforcer les actions engagées sur l'observance médicamenteuse et le bon usage des médicaments, visant à intensifier les actions pour promouvoir le bon usage des antibiotiques et appeler l'attention de tous les professionnels de santé sur le respect des bonnes pratiques de gestion et d'élimination des médicaments.

Pour la gestion des déchets : poursuivre les actions permettant d'augmenter le rendement de la collecte des médicaments non utilisés, élaborer un guide de bonnes pratiques de gestion des résidus de médicaments, organiser une structure nationale de collecte et de destruction des médicaments vétérinaires non utilisés, favoriser l'efficacité des stations d'épuration des eaux usées des industries du médicament.

Enfin, le rapport souligne l'importance de : progresser dans la connaissance de l'évaluation quantitative des risques, tenir compte des interactions entre les animaux, les humains et leurs environnements, fonder les décisions et orientations des mesures de gestion sur les analyses des risques environnementaux et sanitaires tout en garantissant l'amélioration de l'état de santé de la population.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

François CHAST (Q) 1- est surpris que cet important rapport de l'Académie nationale de Pharmacie n'ait pas abordé les problèmes de pollution atmosphérique liés à la diffusion de substances chimiques ou médicamenteuses par les usines pharmaceutiques – exemple de la récente pollution de l'atmosphère par le bromo-propane et les produits médicamenteux associés. Ne pourrait-on pas ajouter un complément à ce rapport sur ce type de pollution ?

2 - vous évoquez à juste titre que, ne pouvant pas suivre 2800 substances chimiques, il faille choisir des marqueurs. Pourquoi l'Académie nationale de Pharmacie n'en proposerait-elle pas ?

Par exemple, le paracétamol et l'ibuprofène, médicaments très largement utilisés donc très diffusés et, en ce qui concerne ce dernier, dont on soupçonne un rôle de perturbateur endocrinien.

(R)1 : sur votre première remarque – la problématique que vous soulevez est plus globalement celle des sites industriels, c'est-à-dire une pollution accidentelle et non une pollution chronique. Ce rapport porte essentiellement sur la pollution chronique et le compartiment principal impacté par les résidus de médicaments est représenté par le milieu aquatique et les sols. La pollution atmosphérique n'a pas été considérée comme la priorité des contaminants environnementaux. Néanmoins, un ajout sur ce type de pollution pourrait figurer dans le rapport.

(R)2 : en ce qui concerne les indicateurs, je retiens votre proposition. L'ibuprofène est particulièrement biodégradable et il faut s'intéresser à ses métabolites et produits de dégradation. Cela nécessite une réflexion plus globale sur les différentes classes thérapeutiques et notre connaissance de leurs profils toxicologiques et écotoxicologiques.

René CÉOLIN (Q) : 1 – qu'en est-il de l'impact environnemental des substances actives naturellement émises et donc évacuées par les plantes dans notre environnement – micropollution par les plantes ?

2 – sachant que le pouvoir d'achat stagne, au bout de combien de temps devons-nous choisir entre les soins et les contrôles environnementaux compte tenu de leurs coûts croissants ?

(R)1 : la connaissance du devenir des substances naturelles dans les sols et l'environnement peut conduire à la connaissance des processus pour contrôler les résidus de médicaments. La problématique des médicaments anticancéreux a été soulevée dans le groupe de travail dans le cadre de l'exposition des professionnels de santé à ces produits utilisés dans l'environnement hospitalier. Cette question n'a pas été traitée dans ce rapport. Néanmoins cela reste un vrai problème.

(R)2 : il faut pouvoir concilier à la fois développement durable, progrès en chimie et devenir de l'humanité.

Thierry MOREAU-DEFARGES (C) : le rapport dans ses conclusions mélange la question des résidus de médicaments et des déchets de médicaments. Ces recommandations ne sont pas fondées pour les déchets de médicaments. En effet, ces déchets sont peu nombreux. La consommation de médicaments étant en décroissance régulière depuis dix ans, la quantité de médicaments non utilisés décroît elle aussi. La récupération des médicaments est efficace et s'amplifie. Au total, les déchets de médicaments représentent une source infime, quasi nulle de pollution environnementale.

(R) : je pense que dans le rapport nous avons précisé toutes les actions engagées et leur efficacité en matière de récupération des déchets de médicaments. Mais peut-être n'a-t-on pas suffisamment insisté.

2.3 EXPOSÉS

« Vacciner, c'est protéger : l'initiative d'action conjointe européenne sur la vaccination »

Pr Geneviève CHÊNE, Coordinatrice de l'European Joint Action on Vaccination (EU-JAV), Inserm

Parce que les épidémies ne s'arrêtent pas aux frontières, les réponses nationales aux défis posés par les maladies à prévention vaccinale peuvent être renforcées par de nouvelles formes de coopération européenne, comme le soulignent les recommandations du Conseil européen adoptées en décembre 2018.

En effet, les vaccins peuvent sauver 1 à 3 millions de vies chaque année. Néanmoins, depuis une dizaine d'années, un phénomène émergent d'hésitation vis-à-vis des vaccinations explique une couverture vaccinale insuffisante dans de nombreux pays européens pour des maladies infectieuses dont l'élimination est possible.

Nous présenterons le programme de travail de l'action conjointe coordonnée par l'Inserm avec le support du Ministère français des solidarités et de la santé et 19 autres partenaires européens.

En capitalisant sur les initiatives déjà existantes, l'action conjointe sur la vaccination (JAV) a pour objectif de créer une plateforme commune entre États, membres ou non, de l'Union européenne opérationnalisant les recommandations du conseil européen sur la vaccination par le partage de bonnes pratiques ou la création de nouveaux outils à visée d'intégration dans les politiques vaccinales dans plusieurs domaines : la surveillance épidémiologique de la couverture vaccinale, l'évaluation de l'efficacité et la tolérance des vaccins avant leur enregistrement, l'état des lieux actualisable des stocks et des besoins en vaccins de chaque pays pour prévenir les pénuries, les priorités pour la recherche scientifique et les interventions efficaces pour rétablir la confiance, incluant la formation des professionnels de santé et l'engagement de jeunes publics comme ambassadeurs auprès de leurs pairs.

Cette action commune est financée pendant trois ans (août 2018-juillet 2021) grâce à un budget total de 5,8 millions d'euros, dont 3,5 millions d'euros venant du Programme Santé de l'Union européenne.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

Liliane GRANGEOT-KEROS (Q) : où en est-on aujourd'hui de l'harmonisation au niveau européen du caractère obligatoire ou recommandé des vaccins ainsi que du calendrier vaccinal ?

(R) : - *obligatoire versus recommandé - l'Italie puis la France ont fait le choix d'avoir, pour une partie de la population, onze vaccins obligatoires dès la naissance. C'est la responsabilité des pays. Il est intéressant de suivre la couverture vaccinale bien sûr chez les nouveau-nés (couverture > 95%) mais aussi dans les autres populations. Le résultat, suite à cette nouvelle obligation, est que l'on assiste à une augmentation de la couverture vaccinale dans les autres tranches d'âge. Donc l'obligation vaccinale produit un effet positif pour convaincre d'autres populations de se faire vacciner. En général, les obligations vaccinales sont présentées comme temporaires.*

- *l'harmonisation de calendriers aussi différents que ceux qui existent entre les différents pays européens est difficile. On essaie, en revanche, de faire avancer la notion de convergence. En effet, le calendrier vaccinal est décidé en fonction de la démographie d'un pays, de sa situation épidémiologique. Les programmes sont nationaux. Rentrer dans la discussion sur l'harmonisation est compliqué. En revanche, parler de convergence avec un délai défini permet d'avoir un dialogue plus facile entre les différents pays ; des actions sont en cours dans une vingtaine de pays pour la mise en commun de bonnes pratiques sur cinq aspects majeurs. Il faut procéder par étapes.*

Yves BUISSON (Q) : le carnet de vaccination électronique qui est développé en France avec succès permet de disposer d'un outil de mesure de la surveillance des couvertures vaccinales en temps réel. Qu'en pensez-vous ?

(R) : *cela est très important. Pour la surveillance, il existe dans ces carnets un module sur les rappels. Les carnets électroniques sont et seront sûrement un outil extrêmement important pour lutter contre l'hésitation vaccinale. La grande majorité des personnes qui hésitent le font par méconnaissance. Cet outil doit être généralisé. À Bordeaux, on essaie de généraliser son utilisation chez les étudiants en santé. On devrait en faire la promotion systématiquement chaque fois que possible. On espère aussi qu'il sera lié au DMP. Enfin, il présente un autre intérêt car c'est un système expert : les rappels proposés par ce carnet sont basés sur les meilleures connaissances actuelles. Il convient de le promouvoir à l'échelle européenne.*

Antoine COQUEREL (Q) : ma question porte sur la sécurité des vaccins et leur surveillance. Ces médicaments sont très sûrs. Néanmoins, pour les vaccins avec virus atténués - ce n'est pas le cas avec les virus inactivés - la dangerosité peut exister. Dans une campagne menée contre la rougeole, pourquoi ne réintroduit-on pas le Rouvax monovalent uniquement. Pourquoi faut-il y ajouter systématiquement rubéole et oreillons ? Une des réponses avancées serait l'absence de rentabilité industrielle pour une seule valence. Quel est votre opinion sur ces questions ?

(R) : *la question sur la sécurité des vaccins rejoint en effet la discussion avec les industriels qui est compliquée. Les industriels du vaccin, d'une part, sont de moins en moins nombreux et, d'autre part, approvisionnent le monde entier. Dans leur calcul, il faut donc tenir compte des demandes des autres pays. D'ailleurs, la réflexion est plus globale et porte sur les pénuries et les modes d'approvisionnement des différents pays. Les états d'Europe du nord discutent avec les industriels sur l'approvisionnement dans leurs pays - appels d'offres nationaux. Cela donne un poids un peu différent pour avoir tel ou tel vaccin. Par ailleurs et en règle générale, lorsqu'on promeut fortement un médicament, il*

faut tenir compte aussi du fait que l'on va avoir des effets secondaires potentiellement graves qu'il ne faut pas négliger. Il faut anticiper la communication sur ce sujet pour éviter les pertes de confiance.

François CHAST (C) : chaque année, dans le monde, des centaines de millions d'enfants et d'adultes sont vaccinés et le nombre de cas de manifestations toxiques est rarissime. Il y a toujours un risque dans l'utilisation d'un médicament. J'ai été confronté, lors d'une expertise médico-judiciaire, au cas d'un enfant étiqueté atteint d'encéphalite vaccinale. À l'approfondissement du dossier médical, j'ai vu que cet enfant était atteint d'une maladie lysosomiale, maladie contemporaine de la vaccination. Donc l'encéphalite n'avait rien à voir avec la vaccination. D'une manière plus générale, dans une population de 750 000 à 800 000 enfants, on trouve toujours des maladies infantiles contemporaines de la vaccination. La vaccination est sûre. Les vaccins sont des médicaments provoquant très peu d'effets indésirables et sauvent chaque année des millions de vies.

« Modèles QSAR basés sur des algorithmes d'apprentissage automatique pour criblage virtuel »

Robert ANCUCEANU, *Vice-Doyen, Faculté de Pharmacie, Université de Médecine et de Pharmacie « Carol Davila », Bucarest*

L'espace chimique formé de substances organiques et inorganiques a continué à s'étendre au cours des cent dernières années. PubChem, probablement la plus grande base de données de substances chimiques, répertorie un peu plus de 97 millions de substances chimiques. De simples calculs théoriques ont suggéré que le nombre de molécules potentielles comprenant moins de 70 atomes - les molécules d'intérêt thérapeutique - est d'environ 10^{60} . Il est simplement impossible d'évaluer biologiquement toutes ces substances pour leurs effets pharmacologiques ou toxicologiques. Par conséquent, l'utilisation de méthodes de calcul aujourd'hui, lorsque la puissance de calcul est devenue relativement peu coûteuse, n'est plus une option mais plutôt un impératif. Nous discuterons du développement de modèles QSAR (Quality Structure Activity Relationship) basés sur des algorithmes d'apprentissage automatique pour la découverte de nouveaux inhibiteurs d'enzymes de la famille des tyrosine kinases src, ainsi que de l'utilisation du criblage virtuel basé sur des modèles QSAR pour les substances actives sur une lignée cellulaire de mélanome. Les ensembles de données ont été collectés auprès de PubChem et ChEMBL. Les descripteurs ont été calculés à l'aide du logiciel Dragon 7.0 et de l'application Python open source Mordred. Tous les modèles ont été développés en R, utilisant 16 algorithmes différents pour la sélection de variables et une validation croisée imbriquée pour l'évaluation de la performance. Nous avons appliqué les algorithmes suivants : forêts aléatoires, machines à vecteurs de support, adaboosting, arbres de régression additifs bayésiens, régression binomiale, k-plus proche voisin, C 5.0 et accélération de gradient. Nous avons également exploré l'utilisation de l'empilage (*bagging*) et l'empilement (*stacking*) sur certains des algorithmes les moins performants. Nous avons développé pour chaque cible / objectif plus de 30 modèles avec une ppv (valeur prédictive positive) supérieure à 70 % et une spécificité supérieure à 90 %, mais la sensibilité a été généralement faible (50 % ou moins). En utilisant les modèles les plus efficaces pour le criblage virtuel (100 000 substances), des centaines de composés à très forte probabilité d'être actifs ont été identifiés.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

Claude MONNERET (Q) : en France, nous utilisons la collection de produits chimiques de la chimiothèque nationale gérée par le CNRS, rassemblant des milliers de produits et constituée à partir des produits chimiques utilisés dans les laboratoires universitaires.

Pensez-vous que l'Intelligence Artificielle a sa place dans les travaux de criblage pharmacologique ?

(R) : *j'en suis convaincu. C'est le futur. Néanmoins on aura toujours besoin de tester un petit nombre de molécules en laboratoire. Le criblage virtuel sera effectif, efficace et efficient dans les années à venir.*

Jean-Daniel BRION (Q) : peut-on espérer grâce à l'Intelligence Artificielle, appliquée au criblage moléculaire, sélectionner les molécules en fonction de leur sélectivité vis-à-vis des différentes kinases ?

(R) : *en théorie c'est possible mais c'est difficile. Il est difficile de trouver les tyrosine kinases spécifiques. Ce type de criblage revient moins cher que le criblage expérimental.*

Christiane GARBAY (Q) : quelle est la durée nécessaire pour effectuer ces techniques de criblage virtuel ?

(R) : *la durée la plus longue porte sur le développement et la sélection des modèles - environ trois à quatre mois - mais le criblage de 100 000 molécules se fait en trois jours.*

« Lutter contre les Maladies Tropicales Négligées : un projet francophone »

Yves BUISSON, *membre de l'Académie nationale de médecine, membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie*

Les maladies tropicales négligées (MTN) regroupent des affections transmissibles qui touchent les populations les plus pauvres de la planète et sont un obstacle majeur à leur développement socio-économique par la morbidité et la mortalité qu'elles génèrent. Rares ou absentes dans les pays développés, elles sont délaissées par la recherche et les

“grands programmes” alors qu’il existe des moyens de les contrôler, voire de les éliminer. Selon l’OMS, plus d’un milliard de personnes vivant dans 149 pays sont atteintes d’au moins une MTN, mais la part des financements mondiaux pour la santé qui leur est dédiée reste inférieure à 0,6%.

La prise de conscience de cette situation au début des années 2000 a conduit à la création du Département de lutte contre les MTN à l’OMS en 2005 puis, en 2013, à la résolution de la 66^{ème} Assemblée mondiale (WHA 66.12) ciblant 17 maladies : parasitaires (Chagas, maladie du sommeil, leishmanioses, dracunculose, filarioses lymphatiques, onchocercose, échinococcoses larvaires, distomatoses, schistosomoses, géo-helminthiases, tœniasis/cysticercose), bactériennes (ulcère de Buruli, lèpre, pian, trachome) et virales (rage, dengue/chikungunya). Depuis 2015, les objectifs de développement durable de l’ONU incluent l’élimination des MTN par la mise en œuvre d’une stratégie intégrée suivant une approche « One Health » [1]. Les grands laboratoires pharmaceutiques, rassemblés autour du concept de MTN via la résolution de l’accès aux médicaments (WHA 55.14), fournissent gratuitement tous les médicaments nécessaires à leur contrôle.

En 2016 a été créé un réseau francophone sur les MTN [2] sous l’égide de l’Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN). Ce réseau regroupe les principales institutions de recherche française (IRD, Institut Pasteur, INSERM, CNRS, CIRAD, ANRS), la Fondation Mérieux, des ONG, des partenaires publics et privés (Universités, Société de pathologie exotique, SANOFI, DNDi...) afin de coordonner leurs actions. Trois principaux axes stratégiques sont définis : l’accès universel au diagnostic des MTN, la recherche et la formation, en étroite collaboration avec les partenaires francophones des pays endémiques. Le XVII^{ème} Sommet de la Francophonie (Erevan, 11-12 octobre 2018) a adopté une résolution visant à promouvoir et renforcer la lutte contre les MTN dans l’espace francophone [3]. C’est un engagement de long terme, l’effort financier des gouvernements et des fondations ne devant pas s’interrompre avant que l’arrêt durable des cycles de transmission ne soit consolidé.

1. Molyneux DH, Savioli L, Engels D. Neglected tropical diseases: progress towards addressing the chronic pandemic. *Lancet* 2017; 389(10066) : 312-5.
2. Jannin J, Solano P, Quick I, Debré P. The francophone network on neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(8): e0005738.
3. XVII^{ème} Sommet de la Francophonie. Résolution sur les Maladies tropicales négligées. Erevan (Arménie), 11-12 octobre 2018. https://www.francophonie.org/IMG/pdf/som_xvii_resol_malad_tropic_2018.pdf

2.4 COMMUNICATIONS

« Sciences chimiques et pharmaceutiques : inspirations réciproques. Le cas des agents antivasculaires »

Mouad ALAMI, *Directeur de recherche au CNRS, Université Paris-Sud, BioCIS, CNRS, Université Paris-Saclay, présenté par la 1^{ère} section*

Depuis une vingtaine d’années, mes travaux de recherche se situent très clairement à l’interface de la chimie et de la biologie. Partager mes convictions et l’expérience d’une interdisciplinarité réussie entre sciences chimiques et pharmaceutiques constitue la trame de cette présentation illustrée par le choix des agents antivasculaires.

La recherche d’agents antivasculaires stables et efficaces a permis d’identifier les isocombrétastatines dont le chef de file, l’isoCA-4, présente un profil biologique identique à celui de la molécule naturelle, la combrétastatine (CA-4), sans toutefois en présenter les aléas. Ce programme de chimie thérapeutique, labellisé par la Ligue contre le cancer, a été une source d’inspiration pour concevoir et développer de nouveaux travaux répondant parfaitement aux critères d’une recherche fondamentale forte et s’inscrivant dans l’innovation thérapeutique en vue d’identifier de nouveaux candidats médicaments.

Au cours de la présentation, seront brièvement exposés d’une part, les outils chimiques originaux développés en vue d’élaborer les molécules dont l’évaluation biologique a permis de mettre en évidence des profils (bio)moléculaires prometteurs et d’autre part, les perspectives qu’ouvre ce programme pluridisciplinaire dans le cadre de thérapies antitumorales ciblées.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

Claude MONNERET (Q) : privilégiez-vous plutôt aujourd’hui les produits puissamment cytotoxiques au détriment des agents anti-vasculaires ?

(R) : *les derniers développements de nos travaux privilégient la voie des ADC (Antibody-Drug Conjugates) pour faire des immuno-conjugués.*

« Stratégies de développement d’un probiotique extrêmement sensible à l’oxygène »

Odile CHAMBIN, *Professeur de pharmacie galénique/biopharmacie, UMR PAM - UFR des Sciences de Santé, Université de Bourgogne Franche-Comté, présentée par la 2^{ème} section*

Les bactéries intestinales suscitent un intérêt croissant dans le domaine de la santé et celui du bien-être. Elles présentent cependant une sensibilité extrême à l’oxygène. Cette propriété est à l’origine de la difficulté de mise en

œuvre de ces micro-organismes dans le cadre d'applications probiotiques à grande échelle, notamment au cours de leur procédé de fabrication et de leur conservation.

Les principales étapes qui ont été franchies en vue de conserver et de concevoir une stratégie de stabilisation/protection de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* seront exposées lors de la communication. *F. Prau* a été reconnue pour son activité anti-inflammatoire au niveau intestinal et ses effets bénéfiques sur la maladie de Crohn. Des travaux préliminaires ont permis de concevoir un milieu et des conditions optimales pour stabiliser la bactérie à l'état sec, sous forme de poudre, avec un taux de survie élevé. Des stratégies de mise en forme permettant la conservation du probiotique au cours du temps et du transit gastro-intestinal sont maintenant développées. Ainsi, différentes méthodes d'encapsulation au sein de matrices à base de pectine ou lipidiques ont été envisagées pour permettre la protection des cellules vis-à-vis de perturbations environnementales diverses. Même si les taux de survie ont été améliorés lors du transit gastro-intestinal, notamment grâce à l'encapsulation lipidique, la quantité de bactéries viables est, à ce jour, insuffisante pour obtenir une efficacité thérapeutique. Aussi, une autre stratégie est en cours d'étude au laboratoire qui met en œuvre la compression.

L'effet bénéfique des probiotiques étant relié à une viabilité et une fonctionnalité de ces bactéries, une mise en forme avec un procédé optimal représente une étape critique pour l'utilisation de bactéries probiotiques sensibles à l'oxygène. Lever ces verrous technologiques permettra le développement de nouvelles approches en thérapeutique.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

Patrick COUVREUR : le plus simple pour encapsuler des bactéries ne serait-il pas d'avoir recours à des gélules gastro-résistantes ?

(R) : cette forme galénique va être testée. Néanmoins, elle ne protège pas assez dans le temps et nécessite la préparation des gélules juste avant leur administration. Avec des formes plus sophistiquées, on espère gagner à la fois sur le tractus gastro-digestif et sur la protection physique. Les probiotiques actuellement commercialisés sont présentés dans des flacons avec des bouchons très spécifiques permettant d'éviter le contact avec l'air et sont souvent conditionnés sous azote.

« Dérivés chlorés du Bisphénol A : mesure de l'exposition humaine et risques pour la santé »

Nicolas VENISSE, *Pharmacien biologiste, CHU de Poitiers, Service de Toxicologie et Pharmacocinétique et axe HEDEX, Centre d'Investigation clinique (CIC INSERM 0402), Poitiers, présenté par la 6^{ème} section*

Les dérivés chlorés du bisphénol A (Clx-BPA) sont des sous-produits de la chloration de l'eau comprenant le mono-, le di-, le tri- et le tetra-chlorobisphénol A. Ils sont produits essentiellement lors des étapes de désinfection de l'eau à partir du bisphénol A (BPA) présent dans l'environnement. Ils ont été retrouvés dans les eaux des stations d'épuration, les effluents d'usines de recyclage du papier, les boues d'épuration, les canalisations de distribution de l'eau potable et l'eau du robinet. Ils peuvent aussi être formés lors des étapes de blanchiment du papier et ils ont été retrouvés dans des emballages alimentaires.

Les Clx-BPA sont des perturbateurs endocriniens : les études *in vitro* ont rapporté des effets agonistes des Clx-BPA jusqu'à 100 fois plus élevés que ceux du BPA sur les récepteurs estrogéniques. Il a aussi été démontré que les Clx-BPA sont des agonistes des récepteurs PPAR γ .

La thématique de l'axe HEDEX (Health - Endocrine Disruptors – Exposome, INSERM CIC 1402) concerne l'estimation de l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens. Dans ce cadre, des biomarqueurs d'exposition aux Clx-BPA ont été développés et validés par notre équipe permettant de les mesurer dans divers milieux biologiques humains (urine, tissu adipeux, placenta, lait maternel et colostrum) et de démontrer leur présence dans diverses catégories de la population, en particulier les femmes enceintes.

Des études épidémiologiques ont montré qu'il existait un lien entre l'exposition aux Clx-BPA et la survenue de diabète de type 2 ainsi que de l'obésité. Dans une cohorte française de patients diabétiques, notre équipe a montré qu'il existait une association entre l'exposition aux Clx-BPA et la survenue d'infarctus du myocarde. Cette association n'a toutefois pas été confirmée dans la cohorte allemande Esther dont les patients présentaient une exposition beaucoup plus faible aux Clx-BPA. Cette différence d'exposition serait liée à différentes méthodes de traitement d'eau dans les deux pays.

L'évaluation du risque lié à ces polluants doit être poursuivie et complétée notamment grâce à une meilleure connaissance de leurs propriétés toxicocinétiques (projet en cours retenu par l'ANSES dans le cadre du Programme National de Recherche Environnement Santé Travail).

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

Monique ADOLPHE (Q) : le traitement de l'eau par le chlore existe depuis « la nuit des temps » et pour autant on ne parle de « perturbateurs endocriniens » avec leurs conséquences toxiques que très récemment. Par ailleurs les résultats discordants observés entre les deux cohortes allemande et française sont suspects. Pourriez-vous préciser ?

(R) : il existe différentes méthodes pour « chlorer » l'eau. Il n'existe pas de méthode universelle, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients. Le dioxyde de chlore utilisé en Allemagne ne génère pas de sous-produits de

chloration des composés présents dans l'eau. L'émergence de ces composés est liée au bisphénol A qui est davantage présent dans l'environnement en raison de son utilisation massive ces vingt dernières années.

Christiane GARBAY (Q) : en Allemagne le bisphénol A est-il beaucoup utilisé ?

(R) : *oui comme partout en Europe. On le retrouve dans les conduites d'eau d'où ses fortes teneurs dans la ressource aquatique.*

Alain ASTIER (Q) : les filtres à charbon placés en fin de robinet arrêtent-ils le bisphénol A ou ses dérivés ?

(R) : *je n'ai pas de données qui montreraient que ces filtres terminaux arrêtent le bisphénol A ou ses dérivés.*

Christian BLOT (Q) : avez-vous prévu d'effectuer un profil réceptoriel sur les différents dérivés chlorés et en particulier de comparer leurs affinités sur le récepteur PPAR γ versus les composés tels que rosiglitazone et pioglitazone ?

(R) : *certain de ces dérivés chlorés ont été testés sur les récepteurs PPAR γ . Notre équipe travaille en collaboration avec l'équipe d'Angers pour tester ces composés sur différents types de récepteurs.*

Clôture par la Présidente Christiane GARBAY à 17 H 30.

* *

*

Christiane GARBAY

Présidente

Agnès ARTIGES

Secrétaire Perpétuel