

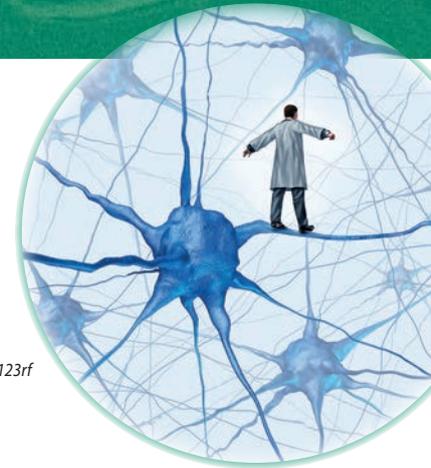


L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

NUMÉRO 51
Décembre 2019

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



© Lightwise / 123rf

éditorial



Science contre «fake news» ?

Internet a permis une meilleure diffusion de la science et des nouvelles technologies auprès d'un large public. Les autorités françaises et européennes encouragent, par ailleurs, la publication d'articles scientifiques en accès libre («open access»). Il est normal que les résultats scientifiques issus de la recherche publique, financée par nos impôts, soient accessibles à tous et on ne peut que se réjouir de la transmission plus large et plus transparente des connaissances. Leur diffusion massive *via* Internet a cependant une face plus obscure. En effet, la réalité scientifique est souvent mise à mal par les nombreuses informations fallacieuses dont le seul objectif est de tromper délibérément l'internaute non averti. Il revient aux académies d'apporter au citoyen une information scientifiquement validée et vérifiable afin de l'aider à distinguer la vérité scientifique de l'information mensongère. C'est particulièrement important dans le domaine de la santé et du médicament. L'Académie nationale de Pharmacie y a un rôle d'anticorps contre les «fake-news/infoc», en réhabilitant le statut du vrai et en dénonçant la désinformation au travers de ses avis et propositions. La vaccination des personnels de santé, la prévention des risques médicamenteux dans l'insuffisance rénale, les ruptures d'approvisionnement en médicaments, mais aussi le cannabis thérapeutique ou l'homéopathie en sont quelques exemples. En première ligne et parfois même à l'avant-garde de l'actualité, notre académie a ainsi gagné une reconnaissance largement méritée dans sa mission d'alerte et de prévention dans le domaine de la santé. Pour rédiger ses avis, notre académie s'appuie sur des compétences scientifiques pluridisciplinaires dont les sciences dites «dures» comme la chimie, la physique ou même les mathématiques ne peuvent pas être exclues. En effet, les nouvelles technologies appliquées au médicament comme la chimie biologique, la nanomédecine, la microfluidique ou l'intelligence artificielle font largement appel à ces sciences fondamentales. Il est regrettable que l'enseignement de la chimie ait été réduit au cours des réformes successives des études de pharmacie. Que serait le médicament sans l'apport de la chimie ?

Patrick COUVREUR

alzheimer

Miser sur les nouvelles techniques d'imagerie cérébrale

La neuro-imagerie a longtemps été utilisée «négativement», pour exclure d'autres pathologies sous-jacentes, comme les démences neurochirurgicales, et non pour établir un diagnostic qui reste avant tout clinique, reposant sur un faisceau d'arguments. Les méthodes de neuro-imagerie *in vivo* n'ont pas encore acquis la résolution suffisante pour déceler les lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer – plaques séniles, dégénérescence neuro-fibrillaire, perte neuronale. L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) objective, en revanche, la perte de volume cérébral associée à la mort progressive des neurones, en particulier dans l'hippocampe, lieu de la mémoire. La mesure de l'atrophie permet de prédire la conversion de troubles cognitifs modérés en maladie d'Alzheimer à un stade précoce, mais ce n'est pas spécifique.

Mieux voir, mieux prévenir

Outre la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant la maladie, la neuro-imagerie permet d'objectiver les effets sur le cerveau de nouvelles approches thérapeutiques bien avant l'évolution des signes cliniques. En limitant la taille et la durée des protocoles de recherche, c'est aussi une source d'économies. Les outils d'analyse dédiés et L'IRM clinique à très haut champ magnétique – projet Iseult avec un scanner IRM opérant à 11.7T, projet franco-allemand porté en France par le CEA et Guerbet et financé en partie par la Banque Publique d'Investissement (BPI) – permettent de visualiser les couches et connexions au sein de l'hippocampe en renseignant la microstructure du tissu neuronal, grâce à l'IRM de diffusion. La Tomographie par Émission de Positons (ligand PiB) donne accès à une imagerie plus «moléculaire» révélant la distribution des dépôts amyloïdes A β . D'autres types de ligands sont à l'étude pour cibler d'autres traits de la maladie d'Alzheimer, comme la neuro-inflammation et l'activation gliale, l'épigénétique et la perte synaptique.

Vers une médecine de précision

L'IRM et la TEP ont fait des avancées considérables ces vingt dernières années, mais des progrès restent encore à faire pour en améliorer la validité, la sensibilité, la spécificité et la reproductibilité par une standardisation. À ce stade, aucune méthode n'étant exclusive, elles se complètent en fournissant des informations complémentaires d'ordre structurel, fonctionnel et métabolique. Pour pallier la variabilité des résultats et stratifier l'ensemble des patients en groupes homogènes, il faudrait mener des études multicentriques dédiées à grande échelle portant sur les critères cliniques, génétiques et biologiques, fondées sur des protocoles et un contrôle qualité standardisé des méthodes d'acquisition des images, des logiciels d'analyse dédiés, et avec le soutien d'initiatives nationales (plateforme française CATI) et internationales (ADNI). L'intelligence artificielle va aussi fournir des informations pertinentes sur de larges volumes de données. En révélant des anomalies sur une base spatio-temporelle évolutive, la neuro-imagerie dispose surtout d'un atout majeur par rapport aux biomarqueurs sanguins ou cérébrospinaux pour mieux caractériser la maladie, la diagnostiquer précocement, en amont de la conversion, et suivre son évolution pour définir des approches ciblées afin de la prévenir et la traiter à l'échelle de l'individu.

Denis LE BIHAN
Directeur-Fondateur de Neurospin,
Institut Joliot, CEA-Saclay



1^{re} section Nouveaux agents ciblés

La modulation des interactions inter-protéines (protéine-protéine ou IPP) est considérée comme un axe de recherche thérapeutique innovant. Une nouveauté toute relative, dans la mesure où, dès la fin du XX^e siècle, notre illustre confrère, Pierre Potier, avait démontré les propriétés anti-tumorales de la Navelbine[®] et du Taxotère[®], médicaments encore très utilisés dans le monde, sans en connaître les mécanismes moléculaires. Ces composés, issus pour la Navelbine[®] d'alcaloïdes de la pervenche et pour le taxotère[®] d'alcaloïdes de l'if, inhibent et stabilisent respectivement la polymérisation de la tubuline. Avec l'avènement des thérapies ciblées, au XXI^e siècle, l'angle de recherche s'est transformé. Il s'agit d'abord d'identifier une modification cellulaire en liaison avec une pathologie. Puis, la caractérisation au niveau moléculaire, voire atomique, de la dérégulation, sert de base pour la recherche d'agents ciblés. Certaines voies de signalisation, dérégulées en cancérologie, ont ainsi été coupées en inhibant l'interaction entre un facteur de croissance et son récepteur. C'est dans ce cadre que sont décrites les difficultés de la modulation des interactions protéine-protéine et l'apport des anticorps monoclonaux dirigés vers l'un ou l'autre des acteurs. Nous envisageons ensuite la modulation de ces interactions avec des molécules de petite taille selon une approche rationnelle ou à haut débit. Enfin, nous présentons quelques exemples des modulateurs des IPP déjà sur le marché ou en développement clinique ou préclinique.

Christiane GARBAY et
Thierry BOURQUIN, Président de la 1^{re} section

Interactions protéine-protéine avec des molécules de petite taille

La conception de composés agissant sur les interactions protéines-protéines (IPP) réside dans la recherche de molécules capables, soit de s'insérer entre les deux protéines afin de stabiliser le complexe (stabilisateur d'IPP), soit de se lier à l'une d'elles afin d'entrer en compétition pour inhiber la formation du complexe (Inhibiteur d'IPP).

Contrairement aux anticorps, les petites molécules de poids moléculaire inférieur à 500 Da peuvent atteindre des cibles intracellulaires et possèdent en outre l'avantage de pouvoir être administrées par voie orale. Même si leur petite taille ne leur permet pas d'inhiber de larges interfaces d'interaction entre protéines, elles peuvent agir par un mécanisme allostérique, en bloquant un des partenaires dans une conformation incompatible avec la formation du complexe. On trouve dans cette catégorie des peptides linéaires ou cycliques, des peptidomimétiques ou des foldamères qui permettent de pallier les limitations des petites molécules et des biomolécules. Dans ce domaine de recherche particulièrement actif, les composés sont conçus selon des approches dites « à haut débit » ou « rationnelles », associées à des tests biologiques.

Approches à haut débit

Origine des molécules. Les molécules à évaluer se comptent par plusieurs millions (petites molécules, peptides ou anticorps) accessibles dans de grandes chimiothèques. L'objectif est de sélectionner les premiers « hits » (touches), puis de les valider et de les optimiser avant la sélection d'un « lead » (chef de file).

Crible *in silico*. On peut utiliser des robots, mais il s'est avéré plus efficace d'associer les tests à un crible *in silico*. Fondé sur la connaissance de la structure atomique du complexe, de façon à définir les points chauds (« hot spots ») de l'interaction, un crible virtuel permet de sélectionner un nombre plus raisonnable de molécules potentiellement intéressantes (en passant par exemple de un million à quelques milliers d'exemplaires), pour les évaluer ensuite expérimentalement.

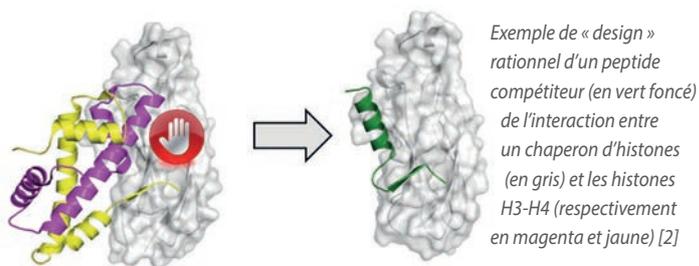
Approche par fragment. Elle consiste à rechercher en « haut débit » plusieurs très petites molécules (moins de 300 Da), qui se lient sur différentes zones d'une des deux protéines cibles, puis de les relier entre elles de façon rationnelle pour obtenir une molécule de plus grande taille et de plus haute affinité avec la protéine ciblée.

Tests biologiques

Les approches à haut débit reposent également sur la mise en place d'un test fiable permettant la sélection des « hits ». Souvent très sensibles à des phénomènes d'agrégation de la cible, ces tests produisent un grand nombre de faux positifs. Ce sont, par exemple, des tests *in vitro* de mesure de la variation de la température

de dénaturation (*thermal shift assay*) ou des méthodes optiques de l'augmentation de masse de la protéine immobilisée sur une surface (résonance plasmonique de surface). Mais, les inhibiteurs ainsi identifiés ne vont pas nécessairement interférer avec la formation du complexe IPP, et d'autres méthodes mettent en évidence la perte d'interaction comme le FRET ou le BRET (*Fluorescence ou Bioluminescence Résonance Excitation Transfer*)¹. Enfin, si la cible est intracellulaire, il convient de tester l'activité cellulaire des composés sélectionnés avant de les transmettre aux pharmacologues pour expérimenter les activités *in vivo*.

Approches de « design » rationnel



À l'inverse, les approches de « design » rationnel visent à sélectionner et tester un petit nombre de composés, en se fondant sur la connaissance de la structure tridimensionnelle, à l'échelle atomique, du complexe protéique et en utilisant des outils numériques de modélisation, la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la cristallographie des rayons X. Étape après étape, il s'agit de concevoir et de synthétiser des peptides linéaires, cycliques, puis des peptido-mimétiques et, enfin, des molécules non peptidiques, puis de les tester selon les méthodes précédemment citées².

Françoise OCHSENBEIN, Henri BENECH

La combinaison des approches à haut débit et des approches rationnelles est la meilleure garantie d'efficacité.

¹ Meyerkord CI, Fu H. *Protein-Protein Interactions*, 2015, 2nd Ed., Softcover reprint of the original 2nd ed.). *Methods and Applications. Methods in Molecular Biology Series*, Vol. 1278.

² Bakail M, Gaubert A, Andreani J, Moal G, Pinna G, et al. *Design on a Rational Basis of High-Affinity Peptides Inhibiting the Histone Chaperone ASF1. Cell Chem Biol.*, 2019, Sep 18. S2451-9456(19)30276-4

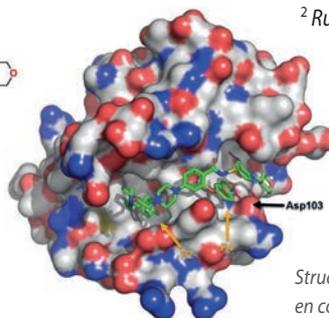
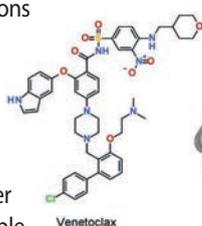


Les modulateurs d'interactions entre protéines

Modulateurs des IPP

À côté des anticorps monoclonaux, dont certains constituent des modulateurs d'IPP, mais dont le développement est freiné par des problèmes de biodisponibilité et de coût, l'effort porte davantage aujourd'hui sur la recherche de petites molécules aptes à perturber les IPP sans pour autant adopter une structure peptidique. Nombreuses sont celles déjà en développement préclinique ou clinique.

Peu de molécules sur le marché¹. Le tirofiban (AGRASTAT®) est sans doute l'un des plus anciens perturbateurs d'IPP commercialisés (2000). Il empêche la liaison du fibrinogène au récepteur GP IIb/IIIa, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire. Il est utilisé dans la prise en charge d'infarctus du myocarde. Le maraviroc (CESENTRI®), commercialisé en 2007, empêche l'interaction entre la glycoprotéine GP120 de l'enveloppe du virus HIV et le co-récepteur CCR5 du récepteur CD4 présent à la surface des lymphocytes T4, principale cible cellulaire et porte d'entrée de l'agent causal du SIDA dans l'organisme humain. Mis sur le marché en 2016, le vénétoclaux (VENCLYXTO®), issu du principe de conception par fragments, s'est montré capable de restaurer l'apoptose en inhibant les interactions entre la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) et certaines protéines pro-apoptotiques (figure). Il est utilisé dans la prise en charge de leucémies lymphoïdes chroniques avec surexpression de Bcl-2. C'est le premier modulateur d'IPP conçu par ciblage capable d'agir au niveau intracellulaire.

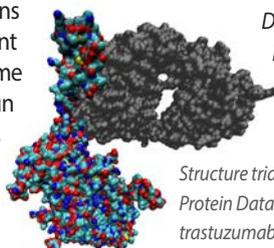


Structure chimique du vénétoclaux (gauche) et sa structure cristallisée en complexe avec Bcl-2 (PDB code: 4MAN) (droite)²

Interactions protéine-protéine

La difficulté de leur modulation repose généralement sur les grandes surfaces mises en jeu (de 1500 à 3000Å²) souvent planes, alors que les substrats d'enzyme ou les ligands de la plupart des récepteurs, comme dans le cas des neurorécepteurs, sont de tailles très accessibles aux pharmaco-chimistes. Ce type d'interaction exigeant de concevoir des molécules de grande taille, on comprend mieux qu'on en trouve encore peu sur le marché et aussi pourquoi il n'existe pas encore de petites molécules agonistes ou antagonistes des complexes entre les facteurs de croissance et leurs récepteurs comme, par exemple, le récepteur à l'insuline (récepteur à activité tyrosine kinase).

Macromolécules biologiques et anticorps monoclonaux sont, en revanche, de tailles suffisantes pour recouvrir la surface à inhiber entre deux protéines en se liant à l'une ou à l'autre. Ils peuvent donc cibler des récepteurs ou leurs ligands. On en utilise déjà un grand nombre avec succès en clinique, en particulier dans le domaine du cancer comme, par exemple, les anticorps anti VEGF ou anti PDL1 pour les ligands ou anti VEGF-R, anti CTLA4, anti PD1, anti HER2 pour les récepteurs. Ils agissent en bloquant l'interaction, directement et/ou par encombrement stérique, et en se liant spécifiquement à l'antigène contre lequel ils sont développés¹. Le trastuzumab (Herceptin®), mis sur le marché en Europe dès 2000, cible l'oncoprotéine HER2 et on l'utilise largement dans les cancers du sein HER2 positifs. Les anticorps sont parfois remplacés par des récepteurs solubles, comme l'affibercept, récepteur soluble au VEGF couplé à un fragment Fc de l'IgG1, qui va piéger le VEGF, ou des aptamères peptidiques, voire oligonucléotidiques, comme le pegaptanib ciblant le VEGF et utilisé dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA).



Structure tridimensionnelle obtenue par cryo-microscopie (cryo-EM) (d'après référence 6OGE de la Protein Data Bank - PDB) entre le domaine extracellulaire de HER2 (en couleur) et le fragment Fab du trastuzumab (en gris). Cette photo illustre la grande surface d'interaction entre l'anticorps et sa cible

Parmi les nombreux candidats médicaments, l'idasanutlin, actuellement en phase 3, est l'un des plus avancés. Il se lie à la protéine oncogénique MDM2 et l'empêche d'inhiber les rôles de la protéine suppresseur de tumeur P53. Les foldamères abiotiques repoussent les confins de l'espace chimique pouvant abriter des modulateurs d'IPP à haute pharmacopotentialement. Il s'agit, en effet, d'oligomères constitués de noyaux aromatiques et exploitant leurs interactions pour adopter une structure secondaire mimant un peptide. De tels agents chimiques sont capables d'empêcher, par exemple, l'interaction entre la protéine HSP110 et le facteur de transcription STAT-3 à l'origine d'une prolifération cellulaire, bloquant ainsi le rôle de chaperon pathologique de HSP110 dans le cancer colorectal.³

A. S. VOISIN-CHIRET et P. DALLEMAGNE



¹ Bojadzic D, Buchwald P. Toward small-molecule inhibition of protein-protein interactions: general aspects and recent progress in targeting costimulatory and coinhibitory (immune checkpoint) interactions. *Curr Top Med Chem.* 2018; 18:674-699.

² Ruefli-Brasse A, Reed JC. Therapeutics targeting Bcl-2 in hematological malignancies. *Biochem J* 2017; 21 : 3643-3657.

³ Gozzi GJ, Gonzalez D, Baudesco C et al. Selecting the first chemical molecule inhibitor of HSP110 for colorectal cancer therapy. *Cell Death Differ.* 2019. doi: 10.1038/s41418-019-0343-4.

Ces biomolécules ont de nombreux avantages ...

- Très fortes sélectivités
- Puissantes affinités pour leurs ligands (antigène)
- Longues demi-vies d'élimination (de l'ordre de 2-3 semaines en général)
- Une seule injection suffisante toutes les trois semaines environ.

... Et certains inconvénients

- Leurs cibles ne peuvent être qu'extracellulaires car elles ne traversent pas les membranes
- Leur pharmacocinétique présente une grande variabilité interindividuelle, ce qui rend difficile l'établissement de relations effet-dose nettes chez les patients
- Elles ne passent quasiment pas les barrières (par exemple, il faut les injecter en intraoculaire dans la DMLA).

Le développement de molécules ciblant des protéines intra cellulaires est primordial, ce que confirment ces dernières années quelques succès thérapeutiques, comme Venetoclax, par exemple. En clinique, on se dirige même aujourd'hui vers l'association d'un inhibiteur chimique à une biothérapie, comme c'est le cas avec venetoclax et rituximab, ciblant le CD20, dans la leucémie lymphoïde chronique, par exemple².

Michel VIDAL



¹ Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Slivskoviski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell.* 2004; 5:317-28.

² Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37:269-277. Doi: 10.1200/JCO.2018.01580.

Nouveaux élus

le 04.12.2019

MEMBRES CORRESPONDANTS NATIONAUX

Angelo PACI (1^{re} section)
Christophe ROCHAIS (1^{re} section)
Bernard MULLER (2^e section)

Décès

Annette PARIS-HAMELIN (3^e section) 05.12.2019
Jean DARRÉ (5^e section) 19.11.2019



Grand Prix

Christophe LAMAZE
Chef d'équipe, DR1 Inserm (Institut Curie, Paris)

Prix d'honneur

Sylvain RAULT
Professeur de chimie thérapeutique, Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN), Caen

Prix de la pharmacie francophone

Émilija JANEVIK-IVANOVSKA
Radiopharmacienne, Institut de Pathophysiologie et médecine nucléaire - Skopje, République de Macédoine

Prix de thèse

Sciences physico-chimiques

Florent OLIVON - Paris Sud Saclay
« Nouvelle stratégie de priorisation pour l'étude des produits naturels par l'approche des réseaux moléculaires multi-informatifs »

Sciences biologiques

Vincent GIES - Université de Strasbourg
« Dualité fonctionnelle des lymphocytes B dans la tolérance: étude de populations tolérogènes et autoimmunes »

Formulation galénique

Chiara BASTIANCICH - Université d'Angers
« Lauroyl-gemcitabine lipid nanocapsule hydrogel for the local treatment of glioblastoma »

Sciences de la santé publique et environnement

Nicolas BEAUVAL - Université de Lille
« Évaluation de l'impact sanitaire des cigarettes électroniques: caractérisation physicochimique des e-liquides et e-vapeur »

Le prix des Sciences pharmaceutiques

traitant de la formulation galénique, doté de 1 500 euros par la société Lonza Capsugel France, récompensera pour la première fois une thèse de Doctorat d'Université soutenue dans un pays francophone européen depuis moins de deux ans.

3 questions à Claude Monneret



Métaux et métalloïdes en thérapeutique

1. Traiter avec des métaux à l'ère des biomolécules, n'est-ce pas anachronique ?

Les biomolécules représentent un intérêt indéniable, mais elles ne sont pas la panacée comme on veut parfois nous le faire croire. Supprimez demain l'accès au lithium, au trioxyde d'arsenic ou encore aux dérivés du platine, et vous serez bien démuni face aux patients atteints de trouble bipolaire, de leucémie promyélocytaire aiguë ou de cancers génito-urinaires. Les métaux/métalloïdes gardent toute leur place contre certaines maladies. L'arsenic, par exemple. Outre le fait que son mécanisme d'action est mieux connu, ce métalloïde reste prometteur dans certaines surexpressions du système immunitaire et vis-à-vis de maladies parasitaires dont on peut craindre l'extension géographique du fait du dérèglement climatique.

2. Ces médicaments commencent à dater... Peut-on vraiment parler de nouveautés ?

Les techniques modernes de dosage permettent de mettre en évidence tout dérèglement de l'homéostasie de nombreux métaux afin d'éviter toute rupture de l'équilibre normal. C'est le cas du fer dont la surcharge intervient dans différentes pathologies comme les cancers ou les maladies neurodégénératives. On peut aujourd'hui combattre ces excédents dans certains cancers, le sein en particulier. Demain, peut-être, il suffira d'administrer de petites molécules chimiques, des chélateurs, qui piègent ce fer pour en éviter le surdosage dans la maladie de Parkinson et autres dégénérescences du système nerveux. De même, on sait que le zinc est indispensable au bon fonctionnement cellulaire mais que, à trop forte concentration, il peut se révéler pathogène, comme dans l'insuffisance rénale chronique et la maladie d'Alzheimer dont témoignent les plaques séniles (plaques amyloïdes). Les recherches en cours montrent que la chélation du zinc, comme celle du fer, pourrait être une alternative thérapeutique.

3. Faut-il miser sur les nanoparticules métalliques dans le traitement des cancers ?

C'est indéniablement un domaine d'innovation thérapeutique. L'or a un riche passé en la matière puisqu'il fut successivement préconisé pour le traitement de la tuberculose par le Professeur Pierre Pichat et l'industriel Auguste Lumière à Lyon, et contre le rhumatisme articulaire aigu par le Professeur Jacques Forestier. Il est actuellement utilisé sous forme de nanoparticules en biologie pour l'imagerie et le diagnostic. Côté traitement, les nanoparticules métalliques intéressent les chercheurs pour leur capacité à vectoriser des substances actives comme les médicaments, ou encore du fait de leurs propriétés intrinsèques de résonance de plasmon et de photothermie. Récemment, la Medtech française Nanobiotix a boosté les effets de la radiothérapie avec des nanoparticules d'hafnium dans le traitement particulièrement difficile des cancers des tissus mous. D'autres nanoparticules radio-sensibilisantes dérivées du gadolinium pourraient agir sur des métastases cérébrales. Les premiers résultats cliniques sont prometteurs en termes de faisabilité, de tolérance et d'efficacité.

Avec le parrainage de L'Académie nationale de Pharmacie

Programme et renseignements : <https://www.academie-agriculture.fr/actualites/academie/colloque/academie/sante-du-vegetal-une-seule-sante-et-un-seul-monde>
Inscription obligatoire : <https://www.weezevent.com/onehealth-sante-du-vegetal>



Veille scientifique Lettre mensuelle

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

[http://www.acadpharm.org/dos_public/Lettre_finale_47_\(avril\)_AG_\(17_04_2017\).pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Lettre_finale_47_(avril)_AG_(17_04_2017).pdf)