

Nouveaux élus

le 05.02.2020

MEMBRES CORRESPONDANTS NATIONAUX

Odile LAUNAY (3^e section)
Guillaume NEBOUT (5^e section)
Anne-Sophie MALACHANE (5^e section)

Décès

Roland VILAGINÈS (6^e section) 08.02.2020
Léopold MOLLE (CE Belgique) 09.02.2020
Claude BOHUON (3^e section) 20.02.2020
Jacques PANOUSE (1^{re} section) 19.03.2020



Prix de thèse

Sciences du médicament

Mathieu PANEL (Université Paris Sud)

« Étude de l'effet de nouveaux ligands de la cyclophiline D sur le pore de transition de perméabilité mitochondrial et de leur effet protecteur »

<https://twitter.com/AcadPharm>



Des académiciens en action



Vivien Veyrat, Yves Lévi et Amélie Bochot aident à la fabrication de solution hydro-alcoolique pour les hôpitaux et les pompiers à la faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry, avec le concours d'un quatrième académicien, le doyen Marc Pallardy.

COVID-19

Les leçons d'une épidémie

Dès juin 2011, il y a près de dix ans, l'Académie nationale de Pharmacie avait lancé l'alerte et recommandé notamment de créer d'urgence les conditions d'une relocalisation en Europe de la synthèse des substances actives pour atteindre, par paliers, une indépendance au niveau européen, en particulier pour les « médicaments indispensables » (antibiotiques, anticancéreux...).

La preuve est faite une nouvelle fois que, dans la mesure où 80 % des principes actifs pharmaceutiques utilisés en Europe sont fabriqués hors de l'espace économique européen, dont une grande partie en Asie, il suffit d'une catastrophe sanitaire à l'autre bout du monde pour mettre gravement en péril la santé de nos patients et de nos sociétés. Il est vital de garantir l'indépendance de notre politique de santé tout en favorisant le maintien des capacités de production existant en France et en Europe afin de mieux garantir la disponibilité des médicaments pour les patients.

« Mondialisation et santé publique », 20 avril 2011

https://www.acadpharm.org/dos_public/ANP_ruptures_medicaments_reco_presse.pdf

« Médicaments, ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement : une problématique polymorphe, diversité d'origines, solutions plurielles », 20 mars 2013

https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stocks_et_appro_VF_2013.04.24.pdf

Rapport: « Indisponibilité des médicaments », 20 juin 2018

https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

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.

https://www.acadpharm.org/dos_public/LETTRE_FINALE_76_MARS_AG.PDF

3 questions à Isabelle Momas



Un service sanitaire pour les étudiants en santé

1. Quels objectifs ?

Le service sanitaire est obligatoire en formation initiale depuis la rentrée 2018 pour les 47 000 étudiants en santé*. Il s'inscrit dans le cadre de la stratégie nationale de santé, dont le premier axe est de mettre en place une politique de prévention et de promotion de la santé. Il vise à : • initier tous les futurs professionnels de santé aux enjeux de la prévention primaire par la participation à des actions concrètes de prévention auprès de tous publics • lutter contre les inégalités territoriales et sociales d'accès à la santé en intervenant en priorité auprès des publics les plus fragiles • développer l'autonomie des étudiants dans le cadre d'une pédagogie par projet • favoriser l'inter-professionnalité et l'interdisciplinarité par la réalisation de projets communs à plusieurs filières de formation.

2. Quels thèmes et quel public ?

Les thèmes de prévention privilégiés concernent les enjeux prioritaires comme l'alimentation, l'activité physique, les addictions, la santé sexuelle, mais d'autres thématiques peuvent aussi être jugées pertinentes au regard des spécificités du territoire (vaccination, troubles du sommeil, précarité...). Le service sanitaire se déploie auprès de tout type de public, dans les lieux suivants : • établissements d'enseignement primaire, secondaire et supérieur - établissements de santé et médico-sociaux, en particulier d'hébergement pour personnes âgées dépendantes • structures d'accompagnement social comme les crèches, les centres de protection maternelle et infantile, les centres d'hébergement et de réinsertion sociale • structures associatives • entreprises, administrations • lieux de privation de liberté...

3. Quelle organisation ?

Sous la direction de comités régionaux stratégiques, coprésidés par les directeurs généraux d'agence régionale de santé (ARS) et les recteurs de région académique, le service sanitaire, d'une durée totale de six semaines à temps plein comprend : • la formation théorique des étudiants et leur acquisition de connaissances et compétences pédagogiques spécifiques • le choix des actions et leur préparation • leur réalisation encadrée • leur évaluation tant auprès du public concerné qu'au sein de la formation suivie, le service sanitaire donnant lieu à validation et attribution de crédits européens.

* Pharmacie (cinquième année / formation parfois répartie sur deux années), médecine, odontologie, maïeutique, kinésithérapie, soins infirmiers

NUMÉRO 52
Mars 2020

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

éditorial



Une Académie 2.0

Antoine Augustin Parmentier, Nicolas-Louis Vauquelin, Pierre Joseph Pelletier, Ferdinand Frédéric Henri Moissan... Nos prestigieux aînés ont laissé dans l'histoire des sciences la trace indélébile de leurs découvertes : chimie alimentaire, chrome, quinine, fluor... Mais, comment aurait-on su à l'époque, faute de communication, qu'ils avaient présidé la Société de Pharmacie de Paris, ancêtre de notre Académie ? Aujourd'hui, nous n'avons pas le choix, il faut communiquer.

Au XXI^e siècle, l'activité de l'Académie est foisonnante : séances académiques, avis et communiqués, rapports, recommandations, etc. Depuis plusieurs années, des efforts considérables ont été déployés pour augmenter notre visibilité tant auprès des pouvoirs publics que des professionnels de santé et de nos concitoyens. Nous avons rendu accessibles à tous, sur notre site Internet, tous nos travaux et nos publications, et notre « Dictionnaire des Sciences pharmaceutiques et biologiques », constamment remis à jour, est devenu un outil de référence. En prise directe sur l'actualité, nous sommes de plus en plus sollicités par l'ensemble des médias auxquels nous sommes en devoir de répondre afin que soit délivrée une information scientifique validée.

L'Académie doit s'affranchir de son image de vieux sages ! Un immense chantier de communication vers les nouvelles générations s'ouvre à nous. Il est impératif d'impliquer les étudiants et les jeunes chercheurs à nos séances, en tant qu'auditeurs et aussi d'orateurs. De la même façon, il est nécessaire de mieux faire connaître nos travaux en allant à la rencontre de nos futurs confrères dans les facultés de pharmacie en région, notamment lors de nos séances délocalisées. La communication est un défi de chaque jour et une mission pour chacun d'entre nous.

Liliane GRANGEOT-KEROS

L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

Bureau 2020

De gauche à droite :

- Agnès Tabutiaux, secrétaire de séance
- Christine Hache, secrétaire perpétuel adjoint
- Liliane Grangeot-Keros, secrétaire perpétuel
- Patrick Couvreur, président • Gilles Aulagner, vice-président • Jean-Michel Descoutures, trésorier • Anne-Marie Taburet, secrétaire administratif et financier



CRISPR-Cas9 Miracle ou mirage ?

Fruit de la recherche fondamentale à partir d'un mécanisme de défense immunitaire des bactéries contre les phages et les plasmides, la publication en 2012 de *CRISPR-Cas9* (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Crispr associated protein 9*) a révolutionné l'ingénierie génétique de modification du génome (*gene editing*, édition du génome) par son universalité (efficace dans les cellules animales et végétales), sa précision, sa facilité d'usage, sa rapidité de mise en œuvre, son coût très modéré et la possibilité de générer des outils dérivés.

Un véritable ciseau moléculaire

Il associe la Cas9, endonucléase à activité clivante sur l'ADN, à un guide ARN, conduisant à des modifications précises d'un ou de plusieurs gènes spécifiques en les inactivant ou en y apportant des transformations spécifiques. Dans l'édition de base (*base editing*) mise au point en 2016, une nucléase Cas transformée et non clivante sert de point d'ancrage pour l'acheminement d'autres protéines capables de transformer une base de l'ADN en une autre, induisant ainsi une mutation ciblée sans coupure de l'ADN. Il ne s'agirait plus de « ciseaux » mais d'une gomme et d'un crayon : on efface une lettre et on la réécrit. Mais, cette technique est limitée à un nombre restreint de types de substitutions, alors que le *prime editing*, technique ultra-précise – moins de « hors cible » – développée en 2019, permet d'élargir l'éventail des modifications génétiques possibles, et ce, tant dans des cellules en division que dans des cellules quiescentes, augmentant d'autant les possibilités d'utilisation.

Un potentiel immense...

En biologie, biotechnologies, biologie médicale, médecine, développement de médicaments, ainsi qu'en agronomie, on pourra désormais modifier les génomes, contrôler l'expression génique ou encore cibler des bactéries chimio-résistantes. Pour les nombreuses maladies d'origine génétique, modifier le génome représente un espoir thérapeutique. De nombreux travaux sont actuellement en cours dans des modèles précliniques de maladies monogéniques – maladie de Huntington ou maladie de Duchenne ; pathologies du métabolisme des acides aminés (phénylcétonurie et tyrosinémie) ; mucopolysaccharidose de type 1 ; pathologies de l'hémoglobine (bêta-thalassémies et drépanocytose) – ou de maladies infectieuses telles que l'infection par le VIH. Un antibiotique génétique 2.0 permettrait de traiter des infections à bactéries résistantes aux antibiotiques, mais aussi de recomposer le microbiote intestinal en éliminant les bactéries délétères. Enfin, les technologies CRISPR-Cas9 sont utilisées pour créer de nouveaux modèles de tumorigenèse *in vitro* et *in vivo*, identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et stimuler la réponse immunitaire en immunothérapie. L'avenir paraît être dans le *prime editing*.

... Mais des inquiétudes d'ordre éthique

L'OMS a mis en place un comité consultatif d'experts, multidisciplinaire et international, pour examiner les défis scientifiques, éthiques, sociaux et juridiques associés à la modification du génome humain (cellules somatiques et germinales). Il lui incombe d'étudier comment promouvoir au mieux des pratiques transparentes et dignes de confiance et s'assurer que les évaluations appropriées sont effectuées avant tout transfert vers le patient. Ces nouvelles technologies doivent parallèlement faire l'objet d'une éducation du grand public.



Christine Capdeville-Atkinson, Michèle German
avec la participation d'Alain Puisieux

6^e section Risques environnementaux et santé

Les expositions aux dangers chimiques, biologiques et physiques de l'environnement sont beaucoup mieux évaluées et les menaces qu'elles font peser sur la santé, à l'interface homme-animal-écosystème, sont aussi mieux connues des citoyens. Mais, les défis restent immenses, les enjeux majeurs, les familles de dangers très diverses avec des sources multiples dans un continuum des expositions entre l'habitat, le travail, les transports et l'alimentation. C'est désormais au sein d'un ensemble indissociable, santé humaine, santé animale et santé de l'environnement (« Une santé ») que doivent être prises les décisions de gestion. Dans ce contexte, la gestion sanitaire et les stratégies de prévention exigent des moyens ambitieux. En France, les grands thèmes – micropolluants dans les eaux (Plan n° 2), contaminants à effets perturbateurs endocriniens (Stratégie nationale n° 2), santé environnementale (Plan n° 4) – ont déjà fait l'objet de grands plans nationaux, mais avec des moyens nettement insuffisants au regard des enjeux de santé et des objectifs annoncés. Or, les nouveaux plans ne dérogent pas à la règle... Même si le domaine de la santé environnementale a incontestablement progressé ces dernières années, à la fois dans les capacités de recherche et les actions de gestion, certains thèmes exigent d'accélérer les évaluations de risques (identification précise des dangers, mesure des expositions...). Seule une politique volontariste, au niveau national et européen, peut orienter efficacement vers les meilleures solutions de gestion au service de la santé publique. Les pharmaciens ont toute leur place au sein des équipes pluridisciplinaires où leurs compétences sont particulièrement utiles pour explorer les relations environnement – santé et gérer les risques qui en découlent.

Yves LÉVI et Isabelle MOMAS,
co-animateurs de la 6^e section



plan national micropolluants 2016-2021 Préserver la qualité des eaux et de la biodiversité

Contaminants chimiques détectés dans l'environnement à des concentrations très faibles, les micropolluants (MP) résultent en grande partie des activités humaines (pesticides, plastifiants, résidus de médicaments, biocides, solvants...) avec des effets toxiques sur l'environnement et pour la santé humaine. Mais, il est difficile d'en quantifier les risques du fait de mélanges plus ou moins complexes, et donc de mettre en œuvre des actions de gestion forcément très coûteuses. La France a intégré dans un plan « micropolluants » unique ses précédents plans spécifiques à certains composés comme le chlordécone, les PCB (polychlorobiphényles) ou encore les résidus de médicaments...

1. « Réduire dès maintenant les émissions de MP dans les eaux et les milieux aquatiques »

Quinze actions, notamment : • Renforcer la surveillance des rejets industriels, notamment pour les centrales nucléaires et les ICPE (Installation classée pour la protection de l'environnement) • Gérer les sédiments de dragage • Réduire les émissions de certains artisanats • Étudier le classement des résidus de médicaments établi par la ville de Stockholm et bien gérer les déchets liquides des établissements de soin • Protéger les captages d'eau vis-à-vis des nitrates et pesticides • Améliorer l'information sur les pollutions • Mieux informer le public et comprendre la perception des citoyens au regard de ces enjeux.

2. « Consolider les connaissances pour adapter la lutte contre la pollution des eaux et préserver la biodiversité »

Vingt actions, notamment : • Mieux évaluer les émissions de polluants et identifier les MP prioritaires • Évaluer les méthodes de surveillance • Travailler sur des cas particuliers comme les flux de mercure en Guyane, la pollution par les broyats de vieux pneus ou les perchlorates dans les eaux souterraines • Inventorier des sites à décontaminer en priorité • Partager des données entre institutions • Mieux évaluer les risques.

3. « Dresser des listes de polluants sur lesquels agir »

Quatre actions, notamment : • Identifier les métabolites de pesticides • Hiérarchiser les molécules d'intérêt selon les besoins de connaissance, les risques, la nécessité et la faisabilité de réduction de leurs émissions.

Au-delà de la qualité des eaux et des milieux aquatiques, tous les compartiments de l'environnement sont concernés pour répondre à une nécessité majeure révélée par les progrès récents en chimie analytique et bio-détection : non seulement les molécules mères mais aussi les produits de dégradation et les métabolites sont biologiquement actifs.

Yves LÉVI et Armelle BAEZA



<https://www.ecologie-solaire.gouv.fr/lutte-contre-pollutions-leau>

Hippocrate avait déjà conscience que la santé de l'Homme ne pouvait être dissociée de son environnement, mais c'est seulement dans les années 2000 que le mouvement mondial « une santé – un monde » a transformé notre vision des enjeux de santé publique, mais aussi économiques et de sécurité alimentaire. Les crises sanitaires internationales, par transmission alimentaire (vache « folle »), par vecteurs (encéphalites à tiques), et à la faveur de déséquilibres écologiques ou climatiques, ont alors favorisé le rapprochement des trois institutions de l'ONU – Organisation mondiale de la santé (OMS), Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

Dialogue et engagement

« Savoir et comprendre », c'est se donner les moyens d'innover et d'entreprendre grâce aux outils de la science, qu'il s'agisse des biotechnologies au service de la santé humaine, animale et végétale et de l'amélioration variétale, de l'agriculture connectée ou de la recherche de nouveaux produits plus respectueux de l'environnement, etc. Développer des synergies entre tous les acteurs engagés – experts académiques, monde agricole, industriels, grande distribution, médias, décideurs politiques et société civile – c'est aussi favoriser

Une seule santé Un seul monde

Le 28 janvier 2020, à Paris, sous le patronage du ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, l'Académie d'agriculture de France et l'Académie nationale de Pharmacie ont organisé un colloque exceptionnel dans le cadre de « l'Année internationale de la santé des végétaux » décrétée par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture*.

le dialogue sociétal indispensable dans une perspective d'amélioration sanitaire et environnementale à l'échelle de toute la population.

Une dynamique mondiale

La France a officiellement validé le concept « One Health/Une seule santé » en 2011. Parallèlement, de nombreux rapprochements nationaux et internationaux ont permis de répondre de façon coordonnée aux enjeux de santé publique, mais aussi économiques et de sécurité alimentaire. En France, dès 2012, les

perturbateurs endocriniens Une stratégie nationale pionnière en Europe

La France a initié, dès 2014, une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (PE) (SNPE1) pour répondre aux inquiétudes de la population et relever le défi posé par leurs effets sur la santé et l'environnement au quotidien. Un rapport interministériel d'évaluation de ce premier plan a alors permis de mettre en lumière ce sujet complexe tout en insistant sur la nécessité d'allouer des moyens supplémentaires afin de pérenniser ce programme. Le SNPE 2* (2019-2022) recense 50 actions autour de trois axes : 1. Former et informer ; 2. Protéger l'environnement et la population ; 3. Améliorer les connaissances. Chaque action décrit des objectifs, des opérateurs, des moyens et des indicateurs de suivi afin de répondre aux critiques sur le premier plan.

1. Former, informer

• Quatre actions portent sur l'établissement d'une liste des PE en fonction du niveau de preuve et des incertitudes. L'ANSM et l'ANSES y travailleront en coordination, en renforçant l'implication de l'ANSM dans l'évaluation des risques des PE concernant les produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux) et les cosmétiques. De nouvelles méthodes d'identification des PE seront validées sur une plateforme public/privé ad hoc en les hiérarchisant en fonction de leur caractère avéré, présumé ou suspecté.

• Quatre actions visent à renforcer l'information du public par l'organisation d'événements de sensibilisation sur les risques des PE et la création d'un site internet. Il s'agit d'expliquer l'extrême diversité d'origine des PE (naturels et synthétiques) et les moyens de limiter les expositions de l'individu et de l'environnement, comme l'étiquetage/pictogramme sur la présence de PE dans les produits de la vie courante. Les populations les plus à risques sont ciblées en priorité : couples en âge de procréer, femmes enceintes et parents de jeunes enfants (période des 1 000 premiers jours).

• Sept autres actions sont dédiées à améliorer la formation des professionnels, en particulier dans le domaine de la santé, grâce à des formations diplômantes et continues. Les étudiants en santé participeront à la formation au risque PE dans le cadre du service sanitaire.

2. Protéger l'environnement et la population

• Douze actions visent à évaluer, collecter et centraliser les données sur l'imprégnation des PE dans les milieux (air intérieur et extérieur, sols et eaux), les enjeux de protection des écosystèmes ayant été peu présents dans le SNPE 1. La surveillance des rejets de certains secteurs industriels est prévue via une coordination scientifique entre les différentes agences et instituts (Institut national de l'environnement industriel et des risques, Agence française de la Biodiversité, Anses). En complément des dosages chimiques, des méthodes biologiques seront utilisées pour surveiller l'activité PE dans les milieux, comme l'impact de l'imprégnation des eaux par les PE sur l'intersexualité des poissons, comme marqueur de contamination, ainsi que le développement des connaissances des autres effets sur la faune

sauvage (thyroïdiens, métaboliques, neuro-développementaux). Des analyses sont envisagées sur les produits de consommation destinés aux populations sensibles (jouets) et sur les denrées alimentaires.

• Douze actions supplémentaires visent à identifier les mesures de gestion adaptées à la préservation et la restauration de l'environnement. La France encourage l'harmonisation de la réglementation européenne des produits chimiques par une définition horizontale des PE, fondée sur la classification des agents chimiques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) avec des sous-catégorisations par niveau de preuve (avéré, présumé, suspecté).

• Six autres actions concernent la promotion des substitutions par l'industrie en contribuant aux travaux de l'Agence européenne des produits chimiques et en s'appuyant sur les centres de R&D et les pôles de compétitivité pour faciliter une avance concurrentielle et anticiper les réglementations à venir.

3. Améliorer les connaissances

• Neuf actions portent sur le renforcement du soutien à la recherche sur les PE en lien avec les programmes de recherche européens. L'objectif est d'améliorer la compréhension des mécanismes d'activation des processus cellulaires et tissulaires aboutissant à un effet indésirable et de développer une recherche appliquée en santé afin d'explicitier le lien entre problèmes sanitaires et effets PE. Il s'agit de renforcer la surveillance des indicateurs sanitaires en lien avec les PE (cancer de la prostate, du sein, sex ratio à la naissance, endométriose, puberté précoce, etc.) et d'élargir celle portant sur d'autres pathologies telles que les anomalies métaboliques (obésité, diabète), de l'axe thyroïdien, du système immunitaire ou des troubles du développement.

• Quatre actions tendent à développer un réseau national de laboratoires pouvant s'appuyer sur des méthodes fiables d'analyse à spectre large, vers de nouveaux PE et des populations peu étudiées (enfants 0-3 ans ou adolescents).

Rémi BARS, Nicolas VENISSE



* <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/deuxieme-strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-endocriniens-2019-2022>

académies d'agriculture, de médecine, de pharmacie et vétérinaire se sont unies pour créer un groupe de veille sur l'antibiorésistance. Élargi aux académies des sciences, de chirurgie dentaire et de chirurgie et, plus récemment, au niveau européen, au sein de la Fédération des Académies de santé (FEAM), ce septuor académique représente, aux côtés des instances gouvernementales, un ensemble exceptionnel de communautés scientifiques et professionnelles complémentaires à même de potentialiser la gestion des connaissances et de faciliter la diffusion des données.

Catherine REGNAULT-ROGER

* <https://www.academie-agriculture.fr/actualites/academie/colloque/academie/sante-du-vegetal-une-seule-sante-et-un-seul-monde>

