L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

NUMÉRO 53
Juin 2020

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

"Pour ce qui est de l'avenir, il ne s'agit pas de le prévoir, mais de le rendre possible"
Antoine de Saint-Exupéry

© 123rf

éditorial

Indépendance et sécurité

« Existe-t-il pour l'homme un bien plus précieux que la santé ? » s'interrogeait déjà Socrate, cinq siècles avant notre ère. La question est plus que jamais d'actualité dans notre monde en effervescence, à la recherche effrénée de progrès dans tous les domaines au prix d'une intensification des échanges planétaires. Plusieurs signaux auraient dû nous mettre en garde contre les risques de cette mondialisation incontrôlée, en particulier dans le domaine de la santé. L'Académie avait alerté dès 2011, et encore en 2018, sur les ruptures d'approvisionnements de médicaments indispensables avec des recommandations précises pour en prévenir les effets dangereux pour la santé.

La pandémie de Covid-19 nous a rappelé l'importance d'assurer notre sécurité sanitaire au plan national. Les acteurs de santé ont dû faire face, sans préavis et en faisant appel à toutes les ressources disponibles, à l'afflux des malades dans l'urgence. La demande en médicaments, en particulier, a très largement dépassé les besoins habituels, imposant la mise en place de procédures d'urgence : le contingentement, les commandes d'état au niveau international, les dérogations pour faciliter la production. Mais, si la sécurité a été garantie, ce ne sont que des palliatifs en situation de crise.

L'indépendance sanitaire est désormais au cœur des débats au niveau national et européen. Il s'agit d'abord de faire face à cette crise dans l'urgence mais, à terme, une vision stratégique prospective du médicament s'impose. Toutefois, indépendance ne doit pas signifier repli sur soi. En termes de recherche, seule la mobilisation des équipes en France et dans le monde permettra de trouver au plus vite des tests, des traitements et des vaccins, fiables et validés. L'indépendance sanitaire n'exclut pas que nous soyons interdépendants pour encourager les échanges scientifiques et continuer à répondre aux défis sanitaires dans le monde. L'Académie poursuivra ses travaux en ce sens.

Christine HACHE,
Secrétaire perpétuel adjoint

Une académie confinée, mais déterminée

Dans l'impossibilité d'accéder à ses locaux au sein de la Faculté de Pharmacie, fermée pour cause de Covid-19, l'Académie a fait de nécessité vertu. Le bureau et ses membres se sont mobilisés pour informer nos concitoyens en répondant, dans le strict champ de leurs compétences, aux multiples questions posées par cette crise sanitaire aussi inédite qu'imprévisible. Grâce aux outils numériques, nous avons pu créer un nouveau lien académique et faire entendre la voix d'une expertise scientifiquement validée. Dans le brouhaha des commentaires, opinions et autres polémiques diffusées en boucle sur les réseaux sociaux, nos avis et communiqués ont été largement et utilement relayés par les médias.

L'alerte de l'Académie de Pharmacie sur les ruptures dans la chaine d'approvisionnement des médicaments a fini par être entendue… et largement relayée. Dès 2011, en effet, elle dressait un état alarmant de la situation et recommandait notamment d'établir une liste des médicaments essentiels et de relocaliser la production en France et en Europe. Au travers d'une nouvelle recommandation en 2013 et d'un rapport très détaillé en 2018, l'Académie réitéraient l'urgence de retrouver notre autonomie dont l'absence s'est avérée d'autant plus désastreuse qu'elle concernait des molécules et des dispositifs absolument nécessaires à la prise en charge de la pandémie.

Paradoxalement, ce sont les traitements indispensables parmi les plus courants, peu coûteux et constitués de petites molécules chimiques, qui nous ont tant manqué, comme les antibiotiques, les sédatifs, les morphiniques, les myorelaxants, les anticancéreux etc. Il revenait à notre académie de rappeler que les médicaments vendus en pharmacie sont pour l'essentiel constitués de petites molécules de synthèse et que plus des deux tiers des nouveaux médicaments mis chaque année sur le marché sont issus de la chimie. Enfin, alors qu'on célèbre cette année le bicentenaire de la découverte de la quinine par deux de nos illustres ancêtres chimistes et pharmaciens, Caventou et Pelletier, une mise au point s'imposait pour dénoncer la médiatisation excessive autour de l'hydroxychloroquine, dont l'efficacité n'est pas encore démontrée, mais dont le raccourci abusif en chloroquine a pu créer une confusion dangereuse, puisque que ce sont deux molécules chimiquement distinctes et au profil toxicologique très différent.

L'Académie s'est bien sûr prononcée également sur les tests dans la mesure où il s'agit d'un outil d'importance majeure pour enrayer l'épidémie et permettre de procéder à la sortie du confinement dans les meilleures conditions. Après avoir rappelé l'utilité des tests virologiques et sérologiques, elle insiste sur la nécessité de n'autoriser que des tests validés par les laboratoires de référence. Le biologiste médical doit rester le référent incontournable pour assurer la maîtrise de la qualité des analyses. Toutefois, un partenariat avec les laboratoires vétérinaires peut en renforcer la quantité et l'efficacité. C'est pourquoi l'Académie a appuyé une demande d'autorisation auprès des autorités. Nous avons été entendus.

Comme tous les acteurs de la chaine pharmaceutique, l'Académie a montré son engagement plein et entier face à la pandémie. C'est notre devoir de vigilance et une question d'éthique. Cependant, il a été aussi de notre responsabilité de ne pas interrompre toutes nos activités ; le bureau a donc réglé sans discontinuer les affaires courantes : élections des nouveaux membres, prix, réorganisation du calendrier etc. Les virus finissent par mourir, longue vie à notre Académie !

Patrick COUVREUR, président

2e section La pharmacologie au défi de la douleur

La loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne. La lutte contre la douleur est également une priorité de santé publique inscrite dans la loi de santé publique de 2004. Toutefois, dans ce domaine, l'arsenal thérapeutique ne s'est pas élargi au cours des dernières décennies et reste fortement responsable de nombreuses dépendances et toxicomanies. Le recours récent à l'utilisation d'opioïdes, même dits faibles, se caractérise par l'apparition de plus en plus fréquente d'addictions, et des substances actives aussi répandues que le tramadol sont à l'origine de mésusage ou d'usage problématique. Il faut donc développer des antalgiques non addictogènes. Concernant la recherche pharmacologique, l'innovation passe par la découverte de substances actives plus sélectives et par l'exploitation des nombreuses cibles moléculaires mises à jour ces dernières années. On devrait donc compter prochainement sur la découverte de nouveaux médicaments contre toutes sortes de douleurs, particulièrement des neuropathies. Ces nouveaux médicaments dépendent beaucoup de l'innovation galénique car il est primordial de contrôler dans le temps et dans l'espace la libération de ces substances actives grâce à la vectorisation ou à des systèmes à libération contrôlée. La voie est donc ouverte à la découverte d'antalgiques capables de traiter tout type de douleur, administrés de manière optimale et sans les effets indésirables thérapeutiques et toxicologiques des médicaments actuels.

Elias FATTAL,
Président de la 2e section

Beaucoup de cibles, trop peu de médicaments

La douleur est un phénomène hypercomplexe et multiple, qui implique non seulement des mécanismes physiologiques mais aussi des composantes émotionnelles, sociales, cognitives et culturelles relevant de l'intime. De plus, il n'existe pas de biomarqueur spécifique de la douleur. On connaît toutefois de mieux en mieux les circuits neuronaux et les acteurs cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la sensation douloureuse générée dans le cortex cérébral.

La découverte dans les années 1970 des trois types de récepteurs « opioïdes » (μ, δ et κ) sur lesquels se fixe la morphine, puis celles de leurs ligands endogènes, a stimulé l'intérêt de nombreuses équipes pour ce domaine de recherche. Il est aujourd'hui démontré que c'est le récepteur μ, de type GPCR à sept domaines transmembranaires qui est responsable de l'effet antalgique de la morphine, mais aussi de ses effets adverses, en particulier l'addiction. Il en est de même pour les agonistes synthétiques (oxycodone, fentanyl et dérivés), de grand intérêt pour soulager les douleurs cancéreuses, mais dont le potentiel addictif est encore plus fort que celui de la morphine !

Trois pistes contre l'addiction

1 L'étude des voies de transduction couplées aux récepteurs μ a mis en évidence deux mécanismes distincts, l'un impliquant les protéines Gi/Go à l'origine de l'effet antalgique, l'autre dépendant de l'activation de la β-arrestine-2 est très probablement responsable des effets adverses (constipation, dépression respiratoire, et surtout addiction). D'où l'idée de synthétiser des agonistes « biaisés » qui induiraient la configuration du récepteur exclusivement vers son couplage aux protéines Gi/Go. Plusieurs de ces composés ont confirmé leur intérêt sur la base de données précliniques, et les essais de phases I-III sont en cours.

2 Une autre option est de potentialiser les effets des agonistes endogènes, les endorphines, plutôt que de développer des agonistes synthétiques. De fait, toute stimulation nociceptive déclenche à la fois l'activation des voies qui génèrent la douleur et celle de voies inhibitrices spécifiques, notamment les circuits enképhalinergiques. Dans les conditions physiologiques, les endorphines, en particulier les enképhalines, sont libérées spécifiquement aux nœuds stratégiques des circuits de la douleur, et n'activent les récepteurs qu'à ce niveau. Ainsi, les enképhalines libérées par la stimulation douloureuse, contrairement aux agonistes synthétiques administrés, n'atteignent pas les récepteurs dans les structures cérébrales à l'origine de l'addiction. Pour potentialiser l'action des enképhalines endogènes, l'équipe de Bernard Roques (Faculté de Pharmacie de Paris) a synthétisé des inhibiteurs des peptidases responsables de leur hydrolyse. Leur étude préclinique a clairement mis en évidence leurs propriétés antalgiques et l'absence de tolérance et de dépendance en traitement chronique. Les essais cliniques sont en cours.

3 Enfin, une troisième voie consiste à tenter de réduire les effets adverses de la morphine et autres opioïdes par l'administration conjointe d'autres ligands, voire d'inclure dans la même molécule la capacité à la fois d'activer modérément les récepteurs opioïdes et de solliciter d'autres mécanismes physiologiques de contrôle inhibiteur des circuits nociceptifs. Dans ce cadre, le blocage des récepteurs Sigma1 associé aux morphiniques semble particulièrement prometteur. C'est également dans cette catégorie que se situe le tramadol, à la fois agoniste faible des récepteurs μ et inhibiteur de la recapture de 5-HT et de NA. Ces monoamines sont, en effet, les neuromédiateurs d'autres circuits neuronaux de contrôle de la douleur, les voies descendantes cérébro-spinales.

Innover contre les douleurs chroniques…

Alors que les antalgiques faibles comme les AINS (inhibiteurs de COX2), l'acétaminophène (paracétamol) et les antalgiques opioïdes (modérés et forts) sont efficaces pour réduire les douleurs inflammatoires (aiguës ou chroniques), ils sont en revanche d'un intérêt très limité, voire nul, pour soulager les douleurs neuropathiques chroniques provoquées par la lésion de fibres nerveuses périphériques ou de circuits neuronaux centraux (chirurgie, traumatismes, diabète, etc.) C'est également le cas d'un autre type de douleurs chroniques, dites dysfonctionnelles (fibromyalgie, syndrome du côlon irritable), dont souffrent nombre de nos concitoyens. La recherche préclinique a conduit à l'identification d'une multitude de cibles moléculaires (récepteurs NK1, TRPV1, α2 adrénergiques, CCR2 ; canaux cationiques Nav1.7, Cav3.2, Kv7, etc.) d'intérêt potentiel pour la réduction des douleurs neuropathiques, mais les essais cliniques n'ont, jusqu'à présent, jamais abouti. D'autres, en revanche, (récepteur TrkA du *Nerve Growth Factor*, récepteurs purinergiques P2X, canaux Nav1.8) sont beaucoup plus prometteuses. Pour l'heure, les monoamines restent les neuromédiateurs ciblés par les composés, antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs mixtes de la recapture de 5-HT et de NA) et anti-épileptiques (gabapentine, prégabaline), qui présentent une réelle efficacité. Même si plus de vingt ans se sont écoulés depuis l'introduction du dernier de ces composés (duloxétine) pour le traitement des douleurs neuropathiques, la validation récente des antagonistes du CGRP pour un traitement prophylactique de la migraine montre qu'on peut attendre encore beaucoup de l'innovation pharmacologique pour une meilleure prise en charge des douleurs.

Michel HAMON

Voies d'administration et formes galéniques innovantes

En raison du caractère fluctuant de la sensation douloureuse, il est nécessaire de délivrer le composé antidouleur à la bonne dose et au bon moment. Le choix de la voie d'administration et de la forme galénique occupent donc une place importante dans la gestion de la douleur, particulièrement dans le cas de l'utilisation de dérivés morphiniques. Soulager la douleur en délivrant le principe actif au bon moment, pendant une durée adéquate et au bon endroit de l'organisme, tel est l'objectif du développement de formes galéniques à libération et bio-distribution contrôlée.

La voie orale reste la plus utilisée, mais il est souvent recommandé, en cas de douleur intense, d'initier le traitement avec une forme de morphine à libération immédiate avant d'avoir recours à une forme à libération prolongée. On utilisera pour cela des comprimés multicouches ou des gélules contenant des micro-granules à libération lente. Ces approches sont, cependant, peu efficaces dans le cas de douleurs cancéreuses, par exemple, dont l'intensité varie au cours du nycthémère. Dans ce cas, on peut avoir recours à des formes galéniques implantables permettant d'administrer, à l'aide d'une pompe programmable, des petites doses de médicaments directement au niveau de la moelle épinière, en évitant ainsi une exposition systémique trop importante.

La voie transcutanée sous la forme de dispositifs transdermiques est également utilisée avec succès pour l'administration prolongée de fentanyl, de buprénorphine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des dispositifs contenant de la lidocaïne ont également démontré un effet antalgique local dans certaines douleurs neuropathiques rebelles. Ces dispositifs sont des systèmes matriciels ou réservoirs à base de polymères dont les caractéristiques permettent de contrôler la vitesse de libération du médicament. Ils ne s'appliquent qu'à l'administration de principes actifs capables de diffuser à travers l'épiderme. Des dispositifs transdermiques plus élaborés permettent au patient de contrôler lui-même la libération de l'agent anti-nociceptif grâce à l'application d'un courant électrique qui améliore la pénétration de l'agent antidouleur dans les tissus sous-cutanés. Cette technique dite d'iontophorèse est utilisée pour l'administration contrôlée du Fentanyl (IONSYS, Ortho-McNeil Pharmaceutical). D'autres dispositifs plus futuristes consistent à utiliser un stimulus physique (champ magnétique, température etc.) afin de déclencher la libération du médicament à la demande du patient lui-même. Ils permettent d'initier l'absorption immédiate de grandes quantités de médicament mais aussi d'en contrôler l'arrêt. Ces formulations pourraient être très utiles pour le traitement d'épisodes douloureux répétitifs et exacerbés, difficiles à contrôler avec des formes galéniques traditionnelles, même à libération prolongée.

Les nano-vecteurs, d'une taille de quelques dizaines à quelques centaines de nanomètres, ont permis de maîtriser la pharmacocinétique et la bio-distribution des principes actifs encapsulés. Plusieurs nano-médicaments ont été approuvés par l'EMA en Europe et/ou la FDA aux États-Unis, principalement dans le domaine de l'oncologie. Curieusement, peu de nano-médicaments ont été développés afin de contrôler la bio-distribution de composés à visée antalgique. Pourtant, certains neuropeptides endogènes, comme les endorphines, ont la capacité de réduire naturellement le seuil de la douleur, sans induire addiction ni dépendance, comme avec les opiacés. Malheureusement, lorsqu'elles sont administrées par voie systémique, ces molécules sont métabolisées en quelques minutes. Les premiers travaux initiés par Kreuter ont montré que des nanoparticules biodégradables recouvertes d'un agent tensioactif étaient capables de passer la barrière hémato-encéphalique et de délivrer au niveau cérébral la dalargine, un peptide cytoprotecteur. Cette stratégie a permis d'induire un effet analgésique chez le rat, avant d'être appliquée à d'autres molécules analgésiques pour les délivrer dans le cerveau. À contre-courant de ces approches, l'équipe de l'auteur du présent article a synthétisé des nanoparticules non-diffusibles au niveau cérébral : constituées d'une endorphine (la Leu-enképhaline) couplée au squalène *via* des liens chimiques activables enzymatiquement, ces nanoparticules peuvent libérer le neuropeptide sélectivement au niveau de la zone douloureuse périphérique. Il a été montré que ce nanomédicament induisait, chez le rat, un effet anti-douleur important et prolongé, avec une efficacité comparable à celle de la morphine, mais en évitant les effets d'addiction et de dépendance.

Patrick COUVREUR

Opioïdes : la vigilance s'impose

Les trois quarts (78 %) des médicaments antalgiques actuellement les plus consommés en France sont non opioïdes : paracétamol, aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les antalgiques opioïdes faibles (20 %) sont prescrits principalement contre les douleurs aiguës, dix fois plus que les antalgiques opioïdes forts (2 %). Ils sont consommés à parts égales contre les douleurs aiguës ou chroniques, mais de même moins souvent contre le mal au dos ou l'arthrose douloureuse.

Mésusages et dépendance

Ces médicaments sont la plupart du temps bien utilisés, mais, en cas de mésusages, en raison de leur potentiel élevé d'abus et de dépendance, ils peuvent causer de graves dégâts sanitaires, voire des overdoses mortelles. En France, entre 2000 et 2017, la prescription d'antalgiques opioïdes a entrainé une augmentation de 15 à 40 hospitalisations par million d'habitants. Le tramadol est la substance la plus fréquemment impliquée dans ces intoxications, devant la morphine et l'oxycodone. Seul ou associé au paracétamol, c'est l'antalgique opioïde faible le plus utilisé, mais sa consommation a tellement augmenté entre 2006 et 2017 qu'elle est devenue problématique en population générale dans le cadre d'une prise en charge de la douleur, mais également chez les usagers de drogues.

En effet, plus de la moitié des syndromes – ou signes – de sevrage au médicament concernent des prises à doses thérapeutiques, parfois même pendant une période très courte, inférieure à une semaine. On peut en dire autant concernant les opioïdes forts, que le patient soit naïf ou non de traitement opioïde, avec des antécédents de trouble de l'usage de substance ou non, et quelle que soit la durée du traitement.

Depuis le 15 avril 2020, la période de prescription du tramadol a été réduite de 12 à 3 mois

Surdosage et mortalité

Le risque de surdosage et de dépression respiratoire lors d'une prise aiguë est commun à tous les opioïdes, forts ou faibles. En 2017, une enquête a démontré que le tramadol était la molécule la plus fréquemment impliquée dans les décès par antalgiques (hors contexte d'abus et de toxicomanie, mais incluant les suicides), devant la morphine, la codéine et l'oxycodone. Chez les toxicomanes décédés, c'est le médicament qu'on identifie le plus après la morphine. Bien que la situation ne soit pas comparable à celle des États-Unis avec ses 70 000 morts en 2017, les indicateurs mentionnés précédemment incitent à une vigilance accrue tant de la part des autorités que des professionnels de santé.

Jean-Pierre GOULLÉ

3 questions à Bernard Meunier*

Il faut relancer la chimie thérapeutique

1. Pourquoi avoir délaissé la chimie thérapeutique ?

Le désamour de la France pour la chimie thérapeutique date du début des années 2000, quand les adeptes de la globalisation sans limite ont fait leur *credo* de la « société post-industrielle ». Le textile et la chimie ont été en tête de liste des industries transférées en Asie. Malgré le coût relativement faible des principes actifs chimiques dans le prix final du médicament, le transfert de la production des intermédiaires et des médicaments finis vers des pays à bas coûts salariaux a été massif. Et puis, sans chimie, notre pays allait devenir plus « vert »... Parallèlement, cette période a été celle de la montée en puissance des biopharmaceutiques, essentiellement des anticorps monoclonaux développés pour la cancérologie. La chimie a alors été discréditée au profit de la biologie : au lieu d'additionner chimie et biologie pour faire des médicaments, nous avons eu tendance à soustraire ; ce fut biologie moins chimie. Nous payons aujourd'hui les conséquences de cet abandon de la chimie avec les ruptures d'approvisionnement en médicaments ou intermédiaires et la perte d'une grande partie de notre capacité d'innovation dans ce domaine, alors que les molécules chimiques représentent de manière quasiment constante depuis plus de 25 ans près de 65 % du nombre total des nouveaux médicaments.

2. La recherche doit-elle suivre la mode ?

Non. Les modes sont créées par des groupes d'opinion, alors que ce sont les chercheurs les plus motivés et aussi les plus créatifs qui devraient être soutenus, ce qui est souvent le contraire de la mode. Or, l'essentiel du financement des laboratoires est assuré par les appels à projets, ce qui oblige tous les chercheurs à se regrouper sous les mêmes « réverbères », reflétant souvent la taille des communautés. L'effet de mode est alors incontournable.

3. Comment relancer la filière des médicaments chimiques ?

Cette relance doit se faire d'urgence, de deux façons : d'une part, en créant un programme interdisciplinaire de recherche chimique « Pirmed-Chem » couvrant la chimie thérapeutique et la pharmacologie, en veillant au centrage scientifique de la gouvernance et avec des moyens significatifs ; d'autre part, en soutenant la composante industrielle du médicament chimique. La création de nouveaux médicaments pourrait alors se faire en partenariat avec une industrie qui, après avoir repris la main sur la chaîne de production et intégré des méthodes de synthèse « éco-responsables » serait en mesure d'assurer une autonomie pérenne pour l'approvisionnement en médicaments, pas seulement en cas de crise sanitaire aiguë.

** Président honoraire de l'Académie des sciences*
Membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie
Directeur émérite du Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS

Prix 2020

Appel à candidatures

L'Académie nationale de Pharmacie récompense chaque année des chercheurs ou des professionnels qui, à travers l'originalité de leurs travaux et/ou la richesse de leur parcours professionnel, contribuent au progrès de la connaissance et aux avancées de la recherche dans les domaines du médicament, de la biologie, de la santé publique.

Deux nouveaux prix, en partenariat avec la MGEN

- **« Recherche et innovation en santé environnementale », doté de 4 000 euros,** pour encourager un travail de recherche original visant à mettre en évidence des relations entre facteurs environnementaux et santé.
- **« Promotion de la santé environnementale », doté de 2 600 euros,** pour récompenser les efforts des acteurs ayant conduit des actions remarquables explicitant et assurant la promotion de liens entre environnement et santé.

Date limite de dépôt du dossier de candidature
mardi 1er septembre 2020

Renseignements : *https://www.acadpharm.org/prix/page.php?rb1=60&id_doc=5429*

Contact : info@acadpharm.org – 01.76.53.24.0

Veille scientifique

Lettre mensuelle

https://www.acadpharm.org/dos_public/LETTRE_FINALE_77_AVRIL___AG__17_04_2020_.PDF

https://twitter.com/AcadPharm

2e débat public

Diabète de type II
Dépistez-vous !

En collaboration avec
la Fédération Française des diabétiques

L'intérêt du dépistage précoce
La démarche de dépistage
Le rôle du pharmacien / aide au dépistage

Intolérance au gluten
Vrai / faux ?

En collaboration avec
l'Association Française des Intolérants au Gluten (AFDIAG)

Pathologies de l'adulte et de l'enfant
Dépistage et diagnostic
Le conseil pharmaceutique / les attentes des patients

Au cœur de la relation Académie nationale de Pharmacie **Patients / Pharmaciens**

Mercredi 14 octobre 2020 / 14 h – 17 h
Salle des Actes
Faculté de Pharmacie de Paris – 4, Avenue de l'Observatoire – 75006/Paris

Entrée libre*

** Inscription obligatoire sur info@acadpharm.org avant le 9 octobre 2020*

Directeurs de la rédaction : Agnès Artiges et Liliane Grangeot-Keros - Rédacteur en chef : Marie-Christine Belleville - Conception et réalisation : Nicole Priollaud - Création graphique : Pastel Créations - Réalisation : Evelyne Simonin - Impression : Graphival - PEFC 10-31-1138 / Certifié PEFC / Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées / pefc-france.org IMPRIM'VERT - ISSN : 1955-8694 - Dépôt légal : juin 2020