L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

NUMÉRO 59
Décembre 2021

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

GRAND PRIX LITTÉRAIRE 2021
de l'Académie nationale de Pharmacie

Memphis, juillet 1878. En pleine rue, pris d'un mal fulgurant, un homme s'écroule et meurt, première victime d'une étrange maladie… Un roman inspiré d'une histoire vraie.

éditorial

Nouveaux défis en vue…

La place et le rôle des pharmaciens se sont révélés indispensables à tous les niveaux au cours de la pandémie Covid-19 : diagnostic biologique, gestion des pénuries de médicaments à l'hôpital, recherche institutionnelle et industrielle, participation active à la gestion de la crise. Les pharmaciens ont été constamment présents et il convient de les en féliciter. Les nombreuses prises de position de l'Académie ont rendu compte de ces contributions et souligné leurs compétences dans l'ensemble de leurs modes d'exercice en tant que référents scientifiques et médicaux incontournables et comme professionnels de santé de proximité.

La prévention en santé est le parent pauvre de notre système de santé. Le pharmacien est le mieux placé pour y justifier de son expertise professionnelle et de sa maîtrise afin de conforter son rôle au sein de l'équipe de soins. Il y trouvera de plus matière à renforcer sa relation avec le patient, à l'officine où une grande partie du chemin est déjà faite, mais également dans le cadre du diagnostic et du suivi biologiques où un investissement fort de la part des pharmaciens biologistes leur assurera une meilleure visibilité.

L'arrivée des outils d'intelligence artificielle (IA) est un autre défi que les pharmaciens devront relever dans les prochains mois et les prochaines années. L'IA sera bientôt incontournable en pratique quotidienne pour l'aide au diagnostic biologique et la prise en charge thérapeutique du patient. Il faut se préparer à cette (r)évolution de l'exercice de nos métiers, non pas pour devenir des programmateurs d'algorithmes hyper-sophistiqués ou des gestionnaires de données massives, mais pour maîtriser ces nouveaux outils et, le cas échéant, savoir en expliquer l'usage à nos patients dans l'amélioration de leur prise en charge. La pédagogie fait aussi partie de notre mission ; elle est garante de notre statut de référent en santé et de notre position privilégiée auprès de nos patients.

Jean-Louis BEAUDEUX
Vice-Président

sérialisation

Une obligation très mal respectée en France

L'objectif de la sérialisation est de lutter contre la contrefaçon des médicaments en vertu d'une directive européenne de 2011. Le principe est d'avoir, d'une part des boîtages disposant d'un dispositif d'inviolabilité et, d'autre part, un identifiant unique aléatoire pour chaque boîte de médicaments.

Lors de la dispensation en officine, le pharmacien doit scanner le *data matrix* qui comporte l'identifiant unique, le numéro de lot, la date de péremption et bien sûr le nom du médicament. Le scannage effectué, il envoie ces éléments en électronique vers l'organisme de gouvernance français, « France MVO », qui les relaie vers son homologue européen, « Europe MVO ». Celui-ci procède à une vérification de l'identifiant unique avec ceux qui ont été chargés par les fabricants et s'assure que ce produit n'a pas déjà été dispensé avant d'enregistrer ces éléments (désactivation). Au niveau de l'hôpital, la désactivation peut se faire à l'entrée du produit c'est-à-dire avant l'utilisation du médicament. Ces éléments sont fixés par une ordonnance spécifique aux pharmacies à usage intérieur (PUI).

Une mise en œuvre difficile. Les groupes qui s'occupent de ces questions au niveau européen ont en leur sein des représentants d'intérêt disparate avec des débats importants sur la codification des médicaments et sur la sécurisation des transmissions. Le règlement délégué de 2017 prévoit que le codage suit un système contenant des suites de caractères identifiant le produit en tant que médicament et qu'il soit unique à l'échelle mondiale, ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas. Si la réception se fait en général avec avis d'expédition (DSADV) au niveau de l'hôpital, elle prend en compte les codes UCD (Unités communes de dispensation) des médicaments. Mais, le nombre de boîtages au niveau hospitalier en France est beaucoup plus important qu'au niveau de tous les autres pays européens et représente une surcharge de travail très importante.

Des possibilités de simplification. Du fait de cette surcharge de travail, il a été organisé deux systèmes pour la simplifier : d'une part, le processus de consolidation, qui prévoit que les produits divers livrés dans un même carton peuvent être enregistrés par le distributeur qui transmet le colis, la transmission des codes entre le distributeur et la PUI se faisant par un circuit électronique sécurisé. Malheureusement, ce processus n'est pas autorisé en officine. L'autre possibilité est la désactivation par codes agrégés, là aussi avec un seul code par carton. Dans ce cas, dans le carton ou la palette, les boîtages sont tous du même produit et il n'y a à scanner qu'un *data matrix*, qui regroupe l'ensemble des boîtages présents dans le carton. Ces systèmes (consolidation et agrégation) permettent de gagner beaucoup de temps à la désactivation.

Le retard français. Malheureusement, aujourd'hui, le nombre d'officines ayant adhéré à la sérialisation est très limité. Il est plus large sur les PUI mais il est très loin des résultats de ce que l'on rencontre dans d'autres pays. Cette absence de déploiement est dû à toutes sortes de raisons techniques, d'une part au niveau français, mais aussi à des raisons politiques du fait de la réticence de certains syndicats d'officines, de certains distributeurs (et non des moindres) et de certains industriels. La France encourt le risque d'une très lourde amende de la part de l'Europe.

Gilles AULAGNER

Article complet :
https://www.acadpharm.org/publications/page.php?rb1=50&id_doc=6146)

2e section La révolution de l'ARN

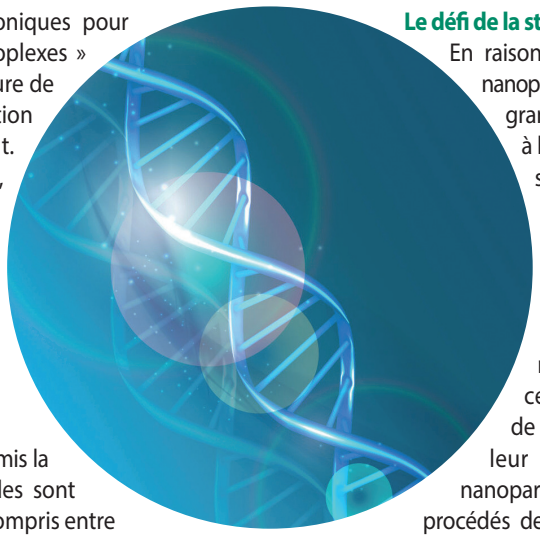
La mise sur le marché d'un vaccin à ARN messager contre la COVID-19 est une révolution. Sa finalisation en un temps record est liée en grande partie à la conception, quelques années plus tôt, d'un nouveau type de nanoparticules lipidiques pour la vectorisation des ARN interférents dont le premier en date est l'Onpattro® indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine. Les mêmes nanoparticules servent, en effet, à véhiculer l'ARN messager à visée vaccinale ou thérapeutique. La réussite de telles approches thérapeutiques n'est possible que dans un modèle politique qui favorise un continuum entre recherche fondamentale et recherche appliquée, toutes deux indissociables du processus d'innovation. Les entreprises qui ont œuvré à la production des vaccins à ARN messager sont toutes situées dans des pays où elles ont pu compter sur une contribution importante des investisseurs tout au long de son développement, notamment dans les phases les plus critiques. Pour avancer dans cette voie et revenir dans la compétition internationale, il faut impérativement soutenir aujourd'hui par tous les moyens politiques et financiers les regroupements qui naissent partout en France entre une recherche académique de haut niveau et de jeunes pousses en croissance.

Elias FATTAL
Président de la 2e section

délivrance de l'ARN aux cellules
Les nanoparticules lipidiques

La découverte des vaccins anti-COVID à base d'ARN messager (ARNm) constitue, à l'évidence, un changement de paradigme. Cette approche vaccinale utilise, en effet, la machinerie cellulaire pour produire la protéine S du virus, responsable de la réaction immunitaire. Mais l'ARNm, malgré des modifications chimiques, possède une faible pénétration intracellulaire et doit donc être acheminé à l'intérieur des cellules pour permettre sa traduction au niveau des ribosomes. Ce problème a été résolu grâce à la conception de nanoparticules lipidiques.

La première idée a été d'utiliser des lipides cationiques pour complexer l'ARNm chargé négativement. Ces « lipoplexes » ont donné des résultats intéressants *in vitro*, en culture de cellules, car leur charge positive favorisait l'interaction avec les membranes cellulaires chargées négativement. Malheureusement, malgré l'enthousiasme initial, cette approche s'est montrée inefficace lors de l'administration *in vivo*. Après injection, ces lipoplexes cationiques interagissent fortement avec les nombreuses protéines plasmatiques de l'organisme chargées négativement, entrainant agrégation et faible efficacité de transfection.



© Stocklib / Olegganko

Une étape décisive pour l'efficacité vaccinale

La synthèse de lipides ionisables et de lipidoïdes a permis la construction de nanoparticules lipidiques. Ces lipides sont constitués d'amines tertiaires ou quaternaires (pKa compris entre 6,2 et 6,5), ce qui rend ces nanoparticules parfaitement biocompatibles car elles sont neutres au pH physiologique (pH 7,4) et n'interagissent donc pas avec les protéines de l'organisme lors de leur administration. En revanche, dès qu'elles pénètrent dans la cellule *via* la voie de l'endocytose, elles se chargent positivement car elles sont confinées au sein d'endosomes intracellulaires caractérisés par un pH acide. Les charges positives de ces nanoparticules vont alors initier l'export de l'ARNm des endosomes vers le cytoplasme de la cellule. Le mécanisme moléculaire suit la séquence suivante : (i) les lipides nanoparticulaires chargés positivement vont interagir avec les charges négatives des phospholipides amphiphiles de la membrane des endosomes, (ii) ce mélange de lipides va provoquer la fusion des lipides nanoparticulaires avec ceux de la membrane endosomale, permettant (iii) l'export de ARNm vers le cytoplasme cellulaire. L'ARNm aura alors un accès direct aux ribosomes pour produire la protéine vaccinale. On utilise également d'autres lipides appelés lipides « helpers », comme la dioleylphosphatidylethanolamine, sont également utilisés pour permettre à l'ARN de quitter les endosomes. Au pH acide des endosomes, ces lipides amphiphiles vont passer d'une phase dite « lamellaire en bicouche » à une phase dite « hexagonale », créant ainsi des espèces de pores dans la membrane endosomale.

Le défi de la stabilité

En raison de leur faible taille, ces systèmes nanoparticulaires présentent, cependant, une grande instabilité et une forte tendance à l'agrégation. Il est donc nécessaire de stabiliser ces colloïdes en introduisant dans leur formulation un lipide amphiphile, généralement constitué d'un phospholipide couplé au polyéthylèneglycol (PEG), un polymère hydrophile très flexible. En recouvrant la surface des particules, ce polymère les stabilise par un effet de répulsion stérique, empêchant ainsi leur agrégation. La préparation des nanoparticules lipidiques peut se faire par des procédés de micro-fluidique au cours desquels la phase aqueuse contenant l'ARNm est mélangée à volumes et vitesse contrôlés avec la phase organique contenant les différents lipides mentionnés plus haut. En raison de l'instabilité de l'ARNm, ces vaccins doivent cependant être stockés à des températures très basses (– 20 °C ou – 80 °C), mais la Haute autorité de santé (HAS) a récemment assoupli ces conditions en acceptant une conservation à 4 °C après un délai de décongélation de 31 jours maximum.

Vers une révolution thérapeutique

La formulation galénique et la chimie des lipides a donc joué un rôle majeur dans la mise au point des vaccins ARNm anti-Covid. Ces nanotechnologies ouvrent également des perspectives séduisantes en matière de médicaments pour permettre l'expression d'une protéine thérapeutique à l'aide d'ARNm ou, au contraire, l'inhibition d'une protéine pathogène à l'aide de miRNA ou de petits ARN interférents (siRNA). La mise sur le marché récente de nanoparticules lipidiques contenant un siRNA capable d'inhiber l'expression de la transthyrétine (Patisiran®) pour le traitement d'une neuropathie amyloïde illustre le potentiel des nanoparticules lipidiques dans le domaine de l'ARN thérapeutique.

Patrick COUVREUR et María J. BLANCO-PRIETO

ARN messager
Une vie après le vaccin anti-COVID-19

L'utilisation médicale de l'ARN messager (ARNm) a ouvert des perspectives en vaccinologie mais aussi en matière de traitements. Le vaccin anti-COVID-19 a révélé, en effet, qu'une véritable révolution thérapeutique était déjà en marche au niveau de la recherche.

Les ARNm sont fragiles et instables. Les premières études précliniques ont montré, en effet, que l'ARNm était détruit rapidement dans les cellules, entraînant une forte réponse inflammatoire. Pour contourner ces problèmes et gagner en stabilité, des modifications chimiques extrêmement astucieuses permettent de diminuer l'impact inflammatoire tout en préservant une bonne traduction en protéines.

Des modifications chimiques

La séquence qui code pour la protéine d'intérêt peut être modulée pour augmenter l'efficacité de l'expression. L'addition de séquences nucléotidiques non traduites aux extrémités 3' et 5' de la région codante permet d'augmenter la stabilité de l'ARNm et de recruter les protéines susceptibles de favoriser son trafic intracellulaire et sa traduction. Une traduction robuste nécessite également d'équiper l'ARNm d'une coiffe au niveau de l'extrémité 5'. Il s'agit généralement d'un nucléoside modifié chimiquement (par exemple, une N-methylguanosine) qui favorise la traduction et prévient la réaction immunologique contre l'ARN. Enfin, la queue de polyadénosine dénommée polyA régule la stabilité et la traduction en synergie avec la coiffe en 5'. À noter que les structures secondaires et la séquence codante des ARNm peuvent être reconnues par un certain nombre de récepteurs immunitaires naturels et empêcher la traduction de la protéine correspondante. Il a été possible de prévenir ce phénomène grâce à l'incorporation de nucléosides modifiés, telle que la substitution des uridines en pseudo-uridines dans la séquence codante.

Essais cliniques : trois stratégies

Il s'agit d'abord de la vaccination où l'ARNm codant un ou plusieurs antigènes spécifiques sont administrés pour déclencher une immunité protectrice avec les résultats que l'on connait dans la prévention de l'infection à COVID-19. Les principales sociétés pharmaceutiques parmi les premières à développer cette technologie poursuivent des essais dans d'autres infections (virus de la rage, virus du Zika, cytomegalovirus).

La deuxième stratégie utilise un ARNm pour remplacer un gène déficient ou absent ou encore pour produire une protéine à effet thérapeutique. De nombreux essais cliniques sont menés dans le traitement du cancer avec, à ce jour, plus de vingt immunothérapies fondées sur l'ARNm pour le traitement des tumeurs solides.

En troisième lieu, enfin, l'ARNm est introduit dans les cellules *ex vivo* pour en modifier la fonction ou le phénotype. Ces cellules sont ensuite injectées au patient. C'est le cas, par exemple, des CAR-T cells.

Elias FATTAL

interférence par ARN
Perspectives thérapeutiques

La génétique est en train de révolutionner les approches thérapeutiques à une vitesse inédite.

Une première stratégie, la thérapie génique, consiste à administrer un ADN ou un ARN messager (ARNm) codant un gène afin de faire produire par les cellules une protéine qui peut être thérapeutique, palliant un déficit génétique, par exemple. Si le gène provient d'un virus ou d'une bactérie pathogène, on obtient un effet vaccinal. Une seconde approche, que l'on peut qualifier de « pharmacologie génétique », consiste à administrer une petite séquence d'ADN ou d'ARN de 20 à 25 bases qui reconnaît sélectivement sa cible, en général un ARNm, par appareillement génétique de type Watson-Crick. C'est à cette catégorie qu'appartiennent les petits ARN interférents (pARNi, appelés aussi siRNA pour « *silencing RNA* »), à l'origine d'une nouvelle classe de médicaments très prometteuse.

L'interférence par ARNi est un mécanisme naturel de contrôle de l'expression génétique découvert dans les années 1990 chez les végétaux. Elle repose sur l'existence dans les cellules d'un complexe protéique appelé « RISC » (pour *RNA-induced Silencing Complex*). Ce complexe RISC s'associe au pARNi et se fixe exclusivement sur l'ARNm ciblé dont la séquence est complémentaire du pARNi selon les règles A-U et G-C de Watson-Crick. Ceci conduit à la coupure de l'ARNm par RISC et à sa dégradation. On peut ainsi, à volonté, supprimer très sélectivement l'expression d'une protéine pathologique. Tous les ARNm peuvent en théorie être ainsi ciblés spécifiquement vers une séquence sélectionnée pour être unique dans le génome.

Premières formulations

L'interférence par pARNi est relativement facile à obtenir *in vitro* sur cellules isolées en laboratoire. Mais les chercheurs ont dû surmonter de nombreux obstacles pour obtenir un médicament réellement actif chez l'Homme : dégradation des pARNi par des estérases, clairance rénale, difficulté pour ces pARNi à pénétrer dans les cellules du fait de leur nature hydrophile polyanionique, etc. Ces obstacles ont été surmontés grâce à des modifications chimiques qui confèrent des propriétés pharmacodynamiques remarquables, permettant un « silençage » jusqu'à six mois après l'administration d'une seule dose. Par ailleurs, un ciblage efficace vers les hépatocytes a été obtenu, soit en encapsulant des pARNi dans des nanoparticules nucléolipidiques (identiques à celles utilisées dans les vaccins anti-COVID-19 de type Pfizer ou Moderna), soit en ajoutant au brin « sens » du pARNi un triga-lactose ciblant le récepteur aux asialoglycoprotéines. Une formulation du premier type, le Patisiran (Onpattro®), a été commercialisée en 2019 pour le traitement de l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine. La seconde approche a servi pour le Lumasiran (Oxlumo®) mis sur le marché fin 2020 pour traiter l'hyperoxalurie primitive de type 1.

Une classe thérapeutique d'avenir

De nombreuses molécules sont en phase avancée de développement clinique pour le traitement de maladies aussi diverses que l'hémophilie, l'hypercholestérolémie familiale héréditaire et générale, les dyslipidémies, les maladies infectieuses (hépatite B, HIV), les maladies cardiovasculaires, ophtalmologiques (glaucome, rétinite pigmentaire, amaurose de Leber, DMLA), génétiques (déficience en alpha1-anti-trypsine, par exemple), cancers, etc. L'extension des applications à d'autres tissus que le foie passe soit par la recherche d'outils de ciblage spécifique, soit par des voies d'administration dédiées, intraoculaire, par exemple, ou intrathécale pour le traitement des maladies neuro-dégénératives et/ou à expansion de triplet (chorée de Huntington, etc.).

Daniel SCHERMAN

carnet

Nouveaux élus

MEMBRES TITULAIRES

29.09.2021

Isabelle LANRIVAIN (4e section)
Catherine DESMARES (4e section)

01.12.2021

Jean-Christophe GIARD (3e section)
Nicolas VENISSE (6e section)

MEMBRES CORRESPONDANTS NATIONAUX

29.09.2021

Christophe JUNOT (1re section)
Nathalie GARÇON (3e section)
Laurence TESSIER (4e section)
Catherine DUMARTIN (5e section)
François SARKOZY (5e section)
David GARON (6e section)

01.12.2021

Annick TIBI (4e section)
Olivier AUPEE (5e section)
Gilles GRELAUD (5e section)

MEMBRES CORRESPONDANTS ÉTRANGERS

Davide AUDISIO (1re section - Italie)
Delphine MARTINY (3e section - Belgique)
Irène FERMONT (4e section - Israël)
Kamel MANSOURI (5e section - Algérie)
Sami HADDAD (6e section - Canada)

MEMBRE ASSOCIÉ

Olivier SCHWARTZ (3e section) *29.09.2021*

Distinctions

Ordre National du Mérite

Promotion à la dignité de Grand Officier
Christine ROUZIOUX
Promotion au grade de Commandeur
Yvon LE MAHO
Promotion au grade d'Officier
Robert ANTON

Jean-Pierre GOULLÉ, vice-président 2022 de l'Académie nationale de médecine

Suivez-nous sur Twitter

Pour ne rien manquer de nos actualités, nos événements, nos réactions… en direct.
https://twitter.com/AcadPharm

Veille scientifique Lettre mensuelle n° 85 éditée 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/ANP_ESSAI_STRUCTURATION_LVS_85_01112021.PDF

3 questions à Benoit Déprez

Repositionner le clofoctol contre la Covid-19

1. Comment a-t-on découvert les propriétés inhibitrices du clofoctol sur la réplication de SARS-CoV-2 ?

Le repositionnement de médicaments permet de raccourcir les étapes réglementaires du développement préclinique et de diminuer les risques d'échec en développement clinique. C'est dans un contexte d'urgence, dès le premier trimestre 2020, quand le SARS-CoV-2 a été isolé et que des conditions de culture *in vitro* ont été mises au point, que nous avons passé au crible, dans notre laboratoire de l'institut Pasteur de Lille, la chimiothèque assemblée par la société APTEEUS réunissant les principes actifs des médicaments déjà enregistrés dans une ou plusieurs régions. Il s'agissait d'identifier les principes actifs présentant une activité antivirale contre le SARS-CoV-2 avec une puissance comparable à l'exposition obtenue à la posologie usuelle. Sur les 1 942 composés testés dans un modèle où l'effet cytopathique du virus est quantifié, 21 ont présenté une activité antivirale substantielle dans les cellules Vero-8 chez lesquels nous avons identifié un grand nombre de composés basiques qui agissent sur la voie d'entrée lysosomale, comme les dérivés de la chloroquine ou les psycholeptiques. Mais c'est le clofoctol qui a fait l'objet d'une étude plus approfondie en raison de la persistance de son effet dans les cellules qui expriment la TMPRSS2 (contrairement aux composés basiques), de son profil de sécurité et de ses propriétés pharmacocinétiques favorables. En effet, la concentration maximale de clofoctol pouvant être atteinte dans les poumons humains est plus de 20 fois supérieure à l'IC50 mesurée contre le SARS-CoV-2 dans les cellules pulmonaires humaines *in vitro*. Des études cinétiques nous ont permis de constater que le clofoctol inhibe le SARS-CoV-2 à une étape postérieure à l'entrée du virus dans les cellules, comme les inhibiteurs de la protéase. Enfin, le traitement thérapeutique de souris transgéniques humaines porteuses du récepteur ACE2 a permis de diminuer la charge virale, de réduire l'expression des gènes inflammatoires et de diminuer la pathologie pulmonaire.

2. Quelles étaient les propriétés connues du clofoctol ?

Le clofoctol est un composé organique synthétique présentant une grande lipophilie, avec un logP supérieur à 6. Il est par conséquent peu soluble dans les milieux aqueux, ce qui nécessite des précautions particulières pour sa manipulation *in vitro*, mais il est très soluble dans les graisses, ce qui facilite sa formulation en suppositoire et lui donne, par cette voie, une grande biodisponibilité. Il était commercialisé en France jusque 2005 sous le nom d'Octofene, à des doses allant de 100 mg à 750 mg, en vertu de ses propriétés anti-bactériennes, son fort tropisme pulmonaire, sa sécurité d'emploi et sa tolérance. Il n'est plus commercialisé à ce jour qu'en Italie. Nous avons montré qu'*in vivo*, dans plusieurs modèles, il possède un profil anti-inflammatoire qui pourrait expliquer son efficacité clinique dans les pneumonies d'origines communautaires.

3. Quel positionnement pour le clofoctol dans la prise en charge de l'infection par SARS-CoV-2 ?

Pour mettre à profit l'activité antivirale d'un médicament dans la prise en charge de la COVID-19, il faut l'administrer dans une phase où la réplication virale est la plus intense, c'est-à-dire très tôt, quand apparaissent les symptômes. À ce stade, même pour les personnes à risques, la probabilité d'évolution vers la forme grave est relativement faible et le médicament doit donc présenter un très bon profil de sécurité, permettant de l'utiliser pour une majorité de patients qui ne feront donc qu'une forme bénigne de la maladie. Dans ce cadre, le clofoctol, avec le recul important dont nous disposons, présente un profil intéressant et l'essai clinique ambulatoire THERAPIDE, réalisé en double aveugle contre placebo, a ainsi été conçu pour mettre en évidence une baisse du risque d'hospitalisation des patients traités précocement. Du fait d'une difficulté méthodologique particulière, à savoir l'identification des patients éligibles et leur recrutement, il a fallu faire appel aux laboratoires d'analyse médicale en ville, à des médecins investigateurs généralistes et à un centre d'appel dédié pour apparier médecins investigateurs et patients sur le territoire de l'essai. Par ailleurs, puisque le clofoctol a démontré *in vivo* un activité anti-inflammatoire, un autre essai pourrait être réalisé en vue d'un traitement plus tardif, au stade de pneumonie en milieu hospitalier (fièvre, toux, expectorations mucopurulentes, douleur thoracique pleurétique, dyspnée, crépitements ou respiration bronchique) dans le but d'éviter ou d'amoindrir l'orage cytokinique et d'améliorer le pronostic.

Directeurs de la rédaction : Agnès Artiges et Liliane Grangeot-Keros - Rédacteur en chef : Marie-Christine Belleville - Conception et réalisation : Nicole Priollaud - Conception : 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 : décembre 2021