

Séance académique

Mercredi 29 novembre 2023 à 14 h 00

Salle des Actes
Faculté de Pharmacie de Paris
Université Paris-Descartes
4 av. de l'Observatoire 75006 Paris

Ordre du jour

1- HOMMAGE AUX MEMBRES DÉCÉDÉS AU COURS DE L'ANNÉE 2023, PRÉSENTÉ PAR LES PRÉSIDENTS DE SECTION

2- ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Informations du Président
- ✓ Informations du Secrétaire Perpétuel
- ✓ Assemblée Générale (voir programme annexe)

3- TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

3.1 EXPOSÉS (15 min)

« Les nouvelles thérapeutiques dans la migraine : les recommandations de la Société Française d'Étude des Migraines et des Céphalées (SFEMC) »

Caroline ROOS, Neurologue, Responsable du Centre d'Urgences des Céphalées, Hôpital Lariboisière APHP



La migraine en 2016 était la deuxième cause d'invalidité dans le monde. En France, la prévalence de la migraine est estimée à 15% de la population, touchant majoritairement les femmes jeunes. La qualité de vie va être d'autant plus impactée que le patient rapporte des crises fréquentes. Aussi, il a été démontré que la chronicisation de la migraine est favorisée, entre autre, par une fréquence de crise élevée et une sur-consommation d'antalgiques.

Ainsi, une prise en charge précoce des patients afin de limiter les facteurs de chronicisation est un des piliers du traitement. La SFEMC recommande donc la prescription d'un traitement de fond dès que le patient rapporte 8 jours de crises par mois.

Parmi les traitements préventifs démontrés efficaces pour diminuer la fréquence et la sévérité des crises de migraines, ceux ciblant la voie du CGRP, commercialisés depuis près de quatre ans en France sont une avancée thérapeutique majeure avec des données de preuve d'efficacité solides. Le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) est largement exprimé dans le système nerveux central et périphérique, particulièrement au niveau de la voie trigémino-vasculaire chez le migraineux. Il agit comme un neurotransmetteur sensoriel, un vasodilatateur et un médiateur de l'inflammation neurogène.

Désormais pour le traitement de la migraine épisodique ou chronique, la SFEMC recommande un des quatre anticorps Anti-CGRP après échec de deux traitements oraux.

Dans la migraine chronique, l'inflammation neurogène au cours de crises répétées favorise la sensibilisation périphérique, elle-même à l'origine d'une activation centrale qui participe à la chronicisation. Il a été démontré que la toxine botulinique en agissant au niveau des terminaisons nerveuses sensorielles bloque la libération des

neurotransmetteurs, limitant ce phénomène de sensibilisation. Les essais thérapeutiques PREEMPT, injections intramusculaires de Botox dans 31 sites de la face et du crâne, ont démontré l'intérêt de cette approche chez le migraineux chronique

Désormais pour le traitement de la migraine chronique, la SFEMC recommande le Botox après échec de deux traitements oraux.

« FAPI-diag : réalisation d'un dossier de médicament expérimental pour le $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-46}$ »

Léa RUBIRA, Radiopharmacien à l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM), Lauréate de la Bourse SFPO 2022



Depuis une dizaine d'année, des dérivés quinoléine inhibiteurs de FAP ou FAPI (*fibroblast activation protein inhibitors*) ont été développés comme candidats agents d'imagerie moléculaire en oncologie. Ces FAPI ciblent les fibroblastes associés au cancer, constituants du microenvironnement tumoral. D'après la littérature, le FAPI-46 est le dérivé le plus prometteur grâce à sa captation tumorale rapide et spécifique. Cet inhibiteur peut facilement être radiomarké au gallium-68, isotope rendu accessible *via* un générateur de radioélément $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Bien que déjà employé chez

l'homme dans le cadre de protocoles de recherche clinique, le $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-46}$ ne possède pas encore d'AMM. Son utilisation en routine clinique est conditionnée par la constitution puis la validation par l'ANSM d'un dossier de médicament expérimental (DME). Dans ce contexte, l'objectif de ce projet est de mettre au point et de valider les méthodes de préparation et de contrôles de qualités chimiques et microbiologiques appliquées au médicament expérimental $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-46}$, ceci afin de constituer un DME pour ce radiopharmaceutique. Trois synthèses tests automatisées de $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-46}$ devront satisfaire à tous les critères d'acceptation des contrôles de qualités. A ce jour, en vue d'une utilisation préclinique préliminaire, une étude poussée des conditions de radiomarkage a été menée en amont des synthèses tests. Cette étude a porté sur la nature du tampon de réaction, les quantités de FAPI-46 mises en jeu, l'influence de composés anti-radiolyse, le temps de chauffage de la réaction et le type de purification terminale dans le but d'identifier les meilleures conditions réactionnelles pour la préparation du $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-46}$ (45 essais réalisés). Sur le versant clinique, une fois le DME finalisé et validé, notre centre sera habilité à participer à plusieurs protocoles de recherche en tant que centre investigateur.

« Caractérisation de l'infiltrat lymphocytaire des métastases hépatiques de patients atteints d'un cancer colorectal »

Marie KROEMER, Lauréate de la Bourse SFPO - Élie BOUZRA 2022



Parmi les patients atteints d'un cancer colorectal (CCR) présentant des métastases au niveau hépatique, une bonne réponse initiale à la chimiothérapie ne permet pas de prédire leur pronostic après chirurgie hépatique. Face à ce constat, notre équipe s'est intéressée au rôle pronostique que pourraient avoir dans ce contexte certains paramètres immunologiques du microenvironnement tumoral (MET) des métastases hépatiques. Nos travaux explorant les lymphocytes T intra tumoraux (TIL) présents dans les métastases hépatiques suggèrent d'une part le rôle pronostique des lymphocytes T (LT) CD4 polarisés Th1 (Kroemer M *et al.*, JITC, 2020)

ainsi que celui des LT CD8 exprimant le récepteur CD226 (Viot J *et al.*, CIM, 2023). L'analyse phénotypiques des TIL hépatiques comparativement aux LT extra tumoraux a également mis en évidence la perte d'expression du récepteur CX3CR1 par les TIL CD8 du MET. Le récepteur CX3CR1 est associé à une cytotoxicité accrue des LT CD8 envers les cellules tumorales. Dans ce contexte, nous avons émis l'hypothèse que la perte d'expression de CX3CR1 pouvait être un mécanisme d'échappement mis en place par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire. Nos travaux dont les résultats préliminaires seront présentés ont pour objectifs de déterminer le mécanisme à l'origine de la perte d'expression de CX3CR1 ainsi que son rôle anti-tumorale dans le MET des métastases hépatiques (Chartral U *et al.*, manuscrit en cours de rédaction).

« 1858-1954 : Histoire de la Pharmacie pendant l'époque coloniale française au Vietnam »

Charles TRAN, Lauréat du Prix Maurice BOUVET et Henri BONNEMAIN 2022



La colonisation française au Vietnam commença dans les années 1850 avec la découverte d'un territoire imprégné de mille ans de traditions et d'une culture influencée majoritairement par la Chine. En Annam, la France découvre alors une médecine traditionnelle qui s'appuie sur une philosophie et des fondamentaux permettant de soigner et de guérir. Les pratiques étaient nombreuses, mais les soins passaient généralement par l'utilisation de plantes travaillées avec des techniques de préparation précises et réfléchies.

Avec le temps, la France modernisa le monde de la pharmacie et de la médecine au Vietnam en apportant toutes les infrastructures nécessaires, afin de mettre en place un système de santé et une politique de soin pour tous. Le travail fut colossal, plaçant le pharmacien dans bon nombre de postes.

En parallèle de cette avancée, les Vietnamiens s'approprièrent ce qu'on leur donnait. Ceux qui réussissaient étaient brillants et épaulaient déjà les Français avec compétence. Mais, il semblerait que l'importation de la science occidentale n'ait point réussi à supplanter la présence bien ancrée de la pharmacie et de la médecine traditionnelles. D'abord réticente, la France finit par s'intéresser à ces pratiques et n'eut d'autre choix que de laisser cohabiter deux mondes bien différents.

« Implication de variations faux sens du gène APOB dans l'hypobétalipoprotéinémie : Réponse via un modèle cellulaire édité par CRISPR-Cas 9 »

Xavier VANHOYE, Lauréat du Prix Silviane Châtelain 2022



Background Hypobetalipoproteinemia (HBL) is characterized by plasma concentrations of LDL-cholesterol and apolipoprotein B (apoB) below the fifth percentile for age and sex. Monogenic Familial HBL (FHBL) is mostly caused by premature termination codon on APOB. Nevertheless, many families with a HBL phenotype carry APOB missense variants, classified as Variants of Uncertain Significance (VUS). We aim to develop a proof-of-principle experiment to assess VUS pathogenicity using genome editing of stable human hepatocytes lines secreting apoB. Method The p.Leu351Arg APOB VUS was selected from one FHBL family. Genome engineering of HuH7 cell lines was performed by CRISPR-Cas9. ApoB synthesis and secretion were explored by performing droplet digital PCR and ELISA quantification.

*Results Knock out (KO) variants were induced in HuH7 cells as p.Arg356Glufs*5 (homozygous and heterozygous state), as well as p.Leu351Arg at homozygous state. APOB expression was decreased by 70% in heterozygous KO and almost abolished in homozygous KO with consistent decreases in apoB production and secretion. Regarding p.Leu351Arg, a 40% decrease of APOB expression was observed, and apoB was not detected in cells nor secreted in the supernatant.*

Conclusion This method allows the functional study of APOB variants on apoB secretion. We report a novel APOB missense variant, p.Leu351Arg, responsible for FHBL. Additional explorations of those stable cells lines engineered with CRISPR/Cas9 will help to understand how missense variants in APOB may cause FHBL.

Clôture par Bruno BONNEMAIN, Président de l'Académie nationale de Pharmacie