L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

NUMÉRO 48
Mars 2019

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

Bureau 2019
De droite à gauche :
• Jean-Michel DESCOUTURES, Trésorier • Christine HACHE, Secrétaire administratif et financier • Patrick COUVREUR, Vice-Président • Christiane GARBAY, Présidente • Agnès ARTIGES, Secrétaire perpétuel • Liliane GRANGEOT-KEROS, Secrétaire perpétuel adjoint • Rui BATISTA, Secrétaire de séance

éditorial

Qualité sans frontières

La mondialisation du marché pharmaceutique ne s'est, hélas, pas accompagnée, pour tous les pays, d'une harmonisation de la qualité des standards. L'Académie, lors de sa séance d'octobre 2018*, a mis en lumière l'existence de standards multiples où la qualité des médicaments dépend étroitement des ressources et de la réglementation du pays destinataire.

Les pays à faible et moyen revenus (PFMR) sont particulièrement exposés aux médicaments de mauvaise qualité, non seulement en raison de contrefaçon, mais aussi de qualité déficiente dite « sous-standards ». Dans ce cas, il s'agit de médicaments régulièrement autorisés, disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché, mais qui ne répondent pas pour autant aux critères de fabrication, stockage ou transport appropriés.

Si les initiatives se sont développées internationalement pour s'opposer aux activités criminelles de contrefaçon, les PFMR ne disposent pas toujours des moyens techniques et financiers adéquats pour prévenir la distribution de médicaments « sous-standards ».

Comment concilier l'accès aux médicaments pour le plus grand nombre de patients (coût le plus bas possible) d'une part, et la qualité du médicament (la qualité a un coût) d'autre part ? Il faudra une vraie volonté politique pour faire appliquer une réelle harmonisation internationale ; Il est cependant à noter que des propositions pratiques ont vu le jour avec le soutien de l'OMS et qu'il apparaît une réelle volonté de coordination entre les institutions internationales et les autorités nationales.

Pour sa part, la France doit définir une vraie stratégie en donnant plus de visibilité à ses actions au niveau des organisations internationales et en identifiant un pool d'experts aux compétences appropriées, aptes à former des personnels au niveau local. Les Universités françaises ont un rôle essentiel à jouer pour assurer aux pays francophones des formations de qualité adaptée à leur contexte.

Agnès ARTIGES

https://www.acadpharm.org/dos_public/CR_2018.10.17_VF.pdf

infection à papillomavirus
Vers une meilleure prévention

Les papillomavirus humains figurent au premier rang des agents infectieux responsables de cancer en France et au second rang à l'échelle mondiale. Chaque année, plus de 500 000 femmes dans le monde sont atteintes d'un cancer du col de l'utérus, dont 90 % dans les pays à ressources limitées. Sur les 300 000 décès annuels dus à ce cancer, on en déplore plus de 1 000 en France. Les papillomavirus n'épargnent pas non plus les hommes. Or, la fréquence de ces cancers et la mortalité pourraient diminuer de manière drastique par deux mesures de prévention à l'efficacité avérée : le dépistage et la vaccination.

Faciliter le dépistage En France, le programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus repose sur la réalisation d'un examen cytologique effectué sur frottis chez les femmes de 25 à 65 ans tous les trois ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle. Mais, seulement 60 % des femmes se font dépister. Il est donc indispensable d'améliorer l'accès au dépistage, plus particulièrement à destination des populations vulnérables. Par ailleurs, il est envisagé d'adopter une nouvelle stratégie déjà mise en œuvre dans de nombreux pays en utilisant dès le dépistage primaire la recherche virologique des papillomavirus à haut risque, reconnue plus efficace par quatre études contrôlées randomisées européennes.[1]

Élargir la vaccination Des vaccins efficaces et bien tolérés sont disponibles. En France, la vaccination contre les papillomavirus est recommandée pour les filles de 11 à 14 ans, mais la couverture vaccinale, de l'ordre de 20 %, reste insuffisante et très hétérogène selon les régions et les conditions socio-économiques. Chez les hommes, la vaccination n'est recommandée, jusqu'à l'âge de 26 ans, que pour ceux ayant des relations sexuelles avec les hommes. Or, partout où la couverture vaccinale des adolescentes est supérieure à 50 %, une réduction importante de la prévalence des infections à papillomavirus a été observée chez les jeunes filles, mais aussi chez les garçons. Dans plusieurs pays, un déclin de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes vaccinées a également été constaté.

Enjeux à long terme Les effets combinés d'un dépistage efficace et d'une large vaccination, à la fois des filles et des garçons, sur la base de l'expérience australienne, ont été récemment modélisés[2]. Les données indiquent que, d'ici à 20 ans, le cancer du col de l'utérus associé aux papillomavirus humains ne constituerait plus, à l'échelle nationale, un problème de santé publique. Toutefois, le dépistage et la vaccination devront être maintenus. Une élimination globale du cancer du col de l'utérus exigera une action mondiale coordonnée. À l'issue de sa séance thématique du 23 janvier dernier, l'Académie a émis des recommandations :
https://www.acadpharm.org/dos_public/Reco_HPV_VF2_13_fEvrier_2019.pdf

Jacques IZOPET

[1] *Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ, International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014 383(9916):524-32.*

[2] *Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, Frazer IH, Canfell K. The projected time frame until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. Lancet Public Health. 2019; 4(1):e19-e27.*

3e section Métabolisme et nutrition

La biochimie métabolique a longtemps constitué le champ privilégié d'investigation des biochimistes : devenir des constituants alimentaires ; régulation du métabolisme des glucides, lipides et protides ; maladies métaboliques. Comme le montrent des études récentes sur l'uréogenèse, le foie est l'organe majeur de la régulation des flux d'azote au sein de l'organisme, ce qui explique les désordres métaboliques et nutritionnels observés lors des hépatopathies au stade terminal. La « révolution microbiote » a ensuite permis d'établir une association entre des maladies et des perturbations du microbiote intestinal dans un dialogue constant et récurrent entre l'écosystème intestinal et la composition du microbiote. Cependant, si l'interaction entre l'alimentation et le microbiote influence les phénotypes métaboliques et inflammatoires de l'hôte, l'hétérogénéité inter-individuelle tant du microbiote que de la réponse à un changement alimentaire ne permet pas de généraliser les effets d'un type d'aliment, voire d'un régime alimentaire, pour définir des stratégies thérapeutiques. Les relations entre la nutrition et les maladies métaboliques offrent à la recherche et à la médecine un champ biochimique et clinique très diversifié, appelé encore à s'élargir avec la métabolomique. L'analyse du métabolome, reflet des dérégulations métaboliques qui apparaissant au cours de pathologies, permet de faire le lien entre les génotypes et les phénotypes biologiques. À partir d'un profil métabolique, on peut donc identifier des biomarqueurs et suivre les réponses métaboliques à des interventions nutritionnelles. Une nouvelle base de données sur le métabolome humain permet déjà de définir des associations de biomarqueurs pertinents.

Michèle GERMAN
Présidente de la 3e section

À quoi sert l'urogenèse ?

De nos études, nous avons retenu l'idée que la synthèse d'urée, molécule atoxique éliminée dans l'urine, a pour but de détoxifier l'ammoniac, connu pour sa neurotoxicité. C'est probablement vrai, mais exagéré. En effet, il est possible de normaliser l'ammoniémie dans le coma hépatique sans pour autant avoir d'effet sur l'état comateux.

Éliminer l'azote excédentaire

L'uréogenèse vise à éliminer l'azote excédentaire. C'est sa première fonction, essentiellement localisée dans les hépatocytes péri-portaux. Vu l'extrême importance des acides aminés pour l'organisme, leur absorption intestinale n'est pas limitante, sauf en cas de syndrome de grêle court avec une résection très étendue du jéjunum et de l'iléon. Cependant, de nombreux acides aminés sont des neuromédiateurs (e.g. glutamate), des précurseurs de médiateurs (e.g. tryptophane) ou de faux médiateurs (e.g. phénylalanine). Pour éliminer les acides aminés en excès à la suite d'un repas, le signal d'activation de l'uréogenèse à un niveau adéquat est la quantité d'arginine captée par le foie. L'arginine est un des acides aminés constitutifs du cycle de l'urée (voir figure) ; c'est surtout un activateur allostérique de la N-acétylglutamate synthétase dont le produit, le N-acétylglutamate, est lui-même un activateur de la carbamoylphosphate synthase. À l'inverse, lorsque l'apport en protéines est faible, l'arginine est transformée en ornithine dans l'intestin, et l'activation de l'ornithine carbamoyltransférase (OCT) permet la conversion de l'ornithine en citrulline. Or, la citrulline n'est pas captée par le foie ; cette adaptation évite donc une activation intempestive de l'uréogenèse.

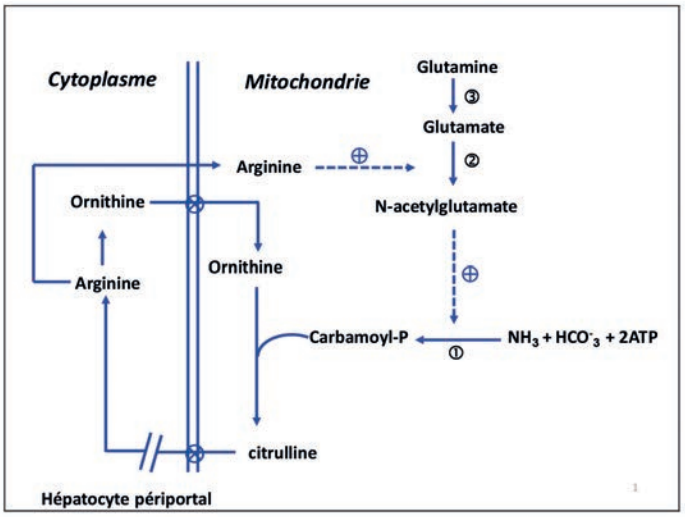
Néoglucogenèse associée

La deuxième fonction de l'uréogenèse s'inscrit dans le cadre de la néoglucogenèse dont les principaux substrats sont des acides aminés. En effet, lorsque le glycogène est épuisé, après 24 heures de jeûne (et même moins lors d'états hypercataboliques tels que brûlures, septicémies et traumatismes), l'organisme fabrique le glucose dont il a besoin à partir de substrats non glucidiques. Le glucose ne contenant pas d'azote, celui-ci doit être éliminé sous forme d'urée. De fait, néoglucogenèse et uréogenèse sont étroitement associées, et ces deux processus se produisent dans les mêmes cellules hépatiques.

Équilibre acido-basique

La troisième fonction de l'uréogenèse est la moins connue. En effet, elle est impliquée dans l'équilibre acido-basique pour la simple raison que la synthèse de carbamoylphosphate nécessite la consommation d'un ion bicarbonate (figure 1). Dans le cadre de la lutte contre l'acidose métabolique, l'organisme économise ses bicarbonates et freine donc l'uréogenèse. Cela est réalisé par l'inhibition de la glutaminase hépatique au niveau péri-portal qui est réprimée par la diminution du pH. De ce fait, l'ammoniac non utilisé au niveau péri-portal produit de la glutamine au niveau péri-veineux (ces hépatocytes, peu nombreux mais très actifs, possèdent la glutamate déshydrogenase et la glutamine synthétase permettant la synthèse de glutamate, puis de glutamine, à partir de l'α-cétoglutarate). La glutamine ainsi économisée au niveau péri-portal et produite au niveau péri-veineux est disponible pour le rein dont une iso-enzyme de la glutaminase est, elle, activée par un pH bas, ce qui permet l'élimination des H dans les urines, sous forme d'ions ammoniums. Le foie est donc bien l'organe majeur de la régulation des flux d'azote au sein de l'organisme. Ainsi s'expliquent nombre de désordres métaboliques et nutritionnels observés lors des hépatopathies au stade terminal. Il vaut donc mieux ne pas fournir trop de glutamine aux malades en réanimation victimes de défaillances multi-organiques impliquant le foie et le rein.

Luc CYNOBER



Le cycle de l'urée et sa régulation

① Carbamoylphosphate synthétase
② N-acétylglutamate synthétase
③ Glutaminase

Adapté de Cynober L. et al. - Nutr.Biochem. 1995 ;6 : 402-4013

microbiote et alimentation : un dialogue constant et récurrent

L'alimentation influence largement la composition du microbiote intestinal, mais chaque individu possède son propre microbiote qui évoluera de manière spécifique à un changement alimentaire, d'où la difficulté de généraliser les effets d'un type d'aliment, voire d'un régime alimentaire.

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des microorganismes présents dans le *tractus* digestif. Cette biomasse considérable, de l'ordre de 1 à 2 kilos, est composée, chez l'Homme, de 1 013 à 1 014 bactéries, réparties en 400 à 1 200 espèces, et aussi de virus et de champignons, soit trois à dix fois le nombre de cellules de l'organisme humain. Trois règnes (*phyla*) bactériens rassemblent 80 % à 90 % des espèces bactériennes fécales communes à tous les individus : *Firmicutes, Bacteroidetes* et *Actinobacteria*. Mais, si les caractéristiques sont très conservées au niveau des règnes, l'analyse au niveau des espèces montre une grande variabilité inter-individuelle et la présence de nombreuses espèces sujet-spécifiques. Le microbiote remplit de nombreuses fonctions physiologiques clés : maturation physiologique du *tractus* intestinal, dégradation et fermentation des substrats alimentaires non digestibles, éducation du système immunitaire muqueux ou protection contre la colonisation par des microorganismes pathogènes. L'écosystème intestinal et la composition du microbiote interagissent en permanence.

Glucide-microbiote Cette relation a été évaluée en premier. Environ 40 g de glucides non digestibles atteignent chaque jour le côlon. Leur utilisation par les microorganismes et leur fermentation permettent un rattrapage énergétique en cas d'absorption déficiente au niveau de l'intestin grêle. Une diversité bactérienne est ainsi assurée, notamment la prolifération des bifido-bactéries et des bactéries lactiques, connues pour leurs effets bénéfiques directs ou par l'intermédiaire d'autres bactéries se multipliant à leur suite («cross feeding») sur le plan immunitaire (p. ex. anti-inflammatoire) et métabolique (p. ex. augmentation de la sensibilité à l'insuline). Cette fermentation (effet prébiotique) a servi de support à des études d'intervention alimentaire, même si seule une partie des bactéries du microbiote semble pouvoir être stimulée par l'alimentation.

Protéine-microbiote Cette relation a été peu étudiée. Pourtant, chaque jour, les 12 à 18 grammes de protéines qui atteignent le côlon produisent par fermentation une grande diversité de métabolites potentiellement toxiques (phénols, indoles, amines biogènes ou sulfures). On observe une corrélation étroite entre le type de protéines consommées (animales ou végétales) et l'impact sur le microbiote en termes de diversité, de métabolites produits et d'effets sur la santé : les protéines végétales favoriseraient les bactéries du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* avec une augmentation de la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) ; inversement, les protéines animales favoriseraient les genres *Bacteroides* ou *Ruminococcus* avec notamment une induction du triméthylamine N-oxyde (TMAO).

Lipide-microbiote Sur les 92 à 98 % des lipides absorbés au niveau de l'intestin grêle, moins de 7 à 10 grammes parviennent quotidiennement dans le côlon. Chez l'animal comme chez l'Homme, un régime enrichi en lipides, notamment en triglycérides à chaines longues, conduit à une dysbiose avec perte de diversité. L'augmentation des *Bacteroides, Clostridium* et *Enterobacteriaceae* pourrait induire une hyperperméabilité muqueuse à l'origine d'une endotoxémie métabolique favorisant une réponse inflammatoire accrue au niveau du tissu adipeux et une perte de sensibilité à l'insuline. Mais, là encore, tous les types de lipides n'ont pas le même effet.

Nathalie KAPEL

métabolome : une ouverture vers la médecine personnalisée

Le métabolome représente l'ensemble des métabolites d'un système vivant retrouvés dans un échantillon biologique. L'analyse métabolomique* est globale et complète la transcriptomique* ou la protéomique* pour mettre en évidence des interrelations métaboliques impossibles à détecter par des approches biochimiques traditionnelles.*

De multiples applications Le métabolome humain renferme des molécules très diverses : métabolites primaires (peptides, acides aminés, acides nucléiques, glucides, acides organiques, vitamines...), secondaires (hormones, neurotransmetteurs...), métabolites de médicaments, pesticides ou polluants. Le microbiote intestinal et la nature de notre alimentation contribuent à sa composition. Il reflète aussi des dérégulations métaboliques dues à des pathologies, et révéle ainsi des «signatures métaboliques» caractéristiques, un tel phénotypage est déjà utilisé pour dépister des erreurs innées du métabolisme. Le métabolome aide aussi à comprendre la fonction de variants génétiques associés à des pathologies humaines ; il fournit les éléments nécessaires à la compréhension de la physiopathologie des maladies, mais aussi des mécanismes sous-tendant les différences de réponses aux médicaments (pharmaco-métabolomique), d'où son intérêt en médecine personnalisée.

Des biomarqueurs pertinents Des techniques d'analyse performantes telles que la spectrométrie de masse à haute résolution donnent un grand nombre d'informations dont le traitement exige une approche bio-informatique à partir de bases de données intégrant les métabolites retrouvés dans différentes matrices (plasma, érythrocytes, liquide céphalo-rachidien). Cette analyse multidisciplinaire associe chimie analytique (acquisition d'«empreintes» métaboliques), traitement du signal (isolement des informations les plus pertinentes) et analyses statistiques multivariées. La nouvelle base de données sur le métabolome humain contient et relie des données chimiques, cliniques et de biologie moléculaire/biochimie portant sur 114 101 métabolites[2]. Une autre base de données rassemble 692 biomarqueurs témoins d'exposition aux facteurs de risque environnementaux[3]. Pour étudier à grande échelle les pathologies liées à la nutrition, par exemple, des associations de biomarqueurs pertinents permettraient de suivre les réponses métaboliques à des interventions nutritionnelles[1]. La métabolomique peut ainsi fournir des informations mécanistiques (métabolisme cellulaire ou d'organe, cibles thérapeutiques) ; elle permet la recherche de biomarqueurs pour une médecine personnalisée (diagnostic et suivi de pathologies, évaluation de l'efficacité ou de la toxicité de médicaments) ; elle améliore la connaissance des interactions de l'organisme avec son environnement (signatures métaboliques pour des analyses épidémiologiques de cohortes).

Dominique BONNEFONT-ROUSSELOT

** http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Métabolome*

[1] *Beger RD, Dunn W, Schmidt MA, Gross SS, Kirwan J, et al. Metabolomics enables precision medicine: "A White Paper, Community Perspective". Metabolomics. 2016;12(10):149.*

[2] *Wishart DS, Feunang YD, Marcu A, Guo AC, Liang K, et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. Nucleic Acids Res. 2018;46:D608-17.*

[3] *Neveu V, Moussy A, Rouaix H, Wedekind R, Pon A, et al. Exposome-Explorer: a manually-curated database on biomarkers of exposure to dietary and environmental factors. Nucleic Acids Res. 2017;45:D979-84.*

carnet

Nouveaux élus

le 06.02.2019

MEMBRES TITULAIRES

Philippe GERMANAUD (4e section)
Rui BATISTA (5e section)

Décès

Marcel MIOCQUE (1re section) *21.12.2018*
Yusuké TAKENAKA (correspondant étranger - Japon) *31.12.2018*
Jean TRONCHET (1re section) *29.01.2019*

Distinctions

Ordre de la Légion d'honneur

Promotions au grade d'Officier

Marie-Danièle Campion (4e section)
Jean-Luc DELMAS (5e section)

Nomination

Denis JORDAN, membre correspondant étranger (Suisse), élu Président de la Fédération internationale pharmaceutique (FIP)

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

Suivez-nous sur Twitter

Pour ne rien manquer de nos actualités, nos événements, nos réactions… en direct.

https://twitter.com/AcadPharm

3 questions à Jean-Pierre Goullé

Cannabinoïdes et thérapeutique

1. Quelle est actuellement la position officielle de la France ?

Depuis septembre 2018, un comité scientifique spécialisé évalue au sein de l'ANSM la mise à disposition des cannabinoïdes dans le traitement de certaines pathologies. Après avoir auditionné des professionnels de santé et des patients, il a conclu que l'usage de la plante de cannabis peut être envisagé dans les cas suivants : douleurs réfractaires aux thérapies accessibles, certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes, soins de support en oncologie, situations palliatives et spasticité douloureuse de la sclérose en plaques. Les spécialités disposant déjà d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ne sont pas concernées. Le comité recommande par ailleurs le développement de la recherche, la création d'un registre national pour évaluer le rapport bénéfice/risque et recenser les effets indésirables. Il préconise une évolution de la législation mais exclut la voie d'administration fumée, qu'il estime dangereuse pour la santé.

2. En tant que toxicologue, quel est votre avis sur la question ?

Je n'ai pas de position de principe. Seul le rapport bénéfice/risque doit primer, comme pour tout médicament. À ce jour, nous manquons d'études médicales validées sur l'emploi de la plante, alors que nous disposons de médicaments plus actifs dans les indications alléguées. Ce n'est pas faute d'avoir exploré cette voie thérapeutique ! Depuis vingt ans, l'industrie pharmaceutique a synthétisé un très grand nombre de cannabinoïdes en vue de développer de nouveaux médicaments… sans résultat, en raison des multiples effets indésirables, notamment psychiques, apparus lors des essais cliniques. Il convient aussi de rappeler que la plante, *Cannabis sativa ssp indica*, a été retirée de la pharmacopée française en 1953, faute d'intérêt thérapeutique manifeste et par crainte qu'elle soit détournée pour un usage toxicomaniaque. L'Association médicale mondiale estime, pour sa part, que l'insuffisance des données scientifiques ne justifie pas actuellement un usage thérapeutique du cannabis, et que des recherches plus rigoureuses s'imposent avant toute autorisation officielle. Dans une synthèse publiée en décembre 2018, l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) formule les mêmes conclusions.

3. De nombreux pays ont déjà légalisé l'usage médical de la plante. Est-ce dangereux ?

De la justification médicale à l'autorisation de l'usage récréatif du cannabis, il n'y a qu'un pas… Le Canada et certains États des États-Unis l'ont franchi au risque de banaliser la consommation de drogue. Pour preuve, l'usage illicite du cannabis a davantage augmenté aux États-Unis dans les 15 États l'ayant autorisé en thérapeutique que dans les 24 où il a conservé son statut illicite. Or, comme le souligne l'OEDT, un usage médical au long cours peut entrainer les mêmes effets délétères décrits chez les consommateurs réguliers à des fins récréatives.

Académie nationale de Pharmacie

Relations Pharmacien-Patient

Premier Grand débat public

Mercredi 27 mars 2019

14 h - 17 h

Salle des Actes

Faculté de Pharmacie de Paris - Université Paris Descartes - 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris

L'Académie nationale de Pharmacie organise une séance d'échanges avec les patients et le public pour répondre en direct à leurs questions sur trois thèmes d'actualité.

1. Ruptures d'approvisionnement **2.** Vaccins et vaccination **3.** Autotests & TROD

Entrée libre et gratuite dans la limite des places disponibles. Inscription préalable requise : info@acadpharm.org

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 : mars 2019