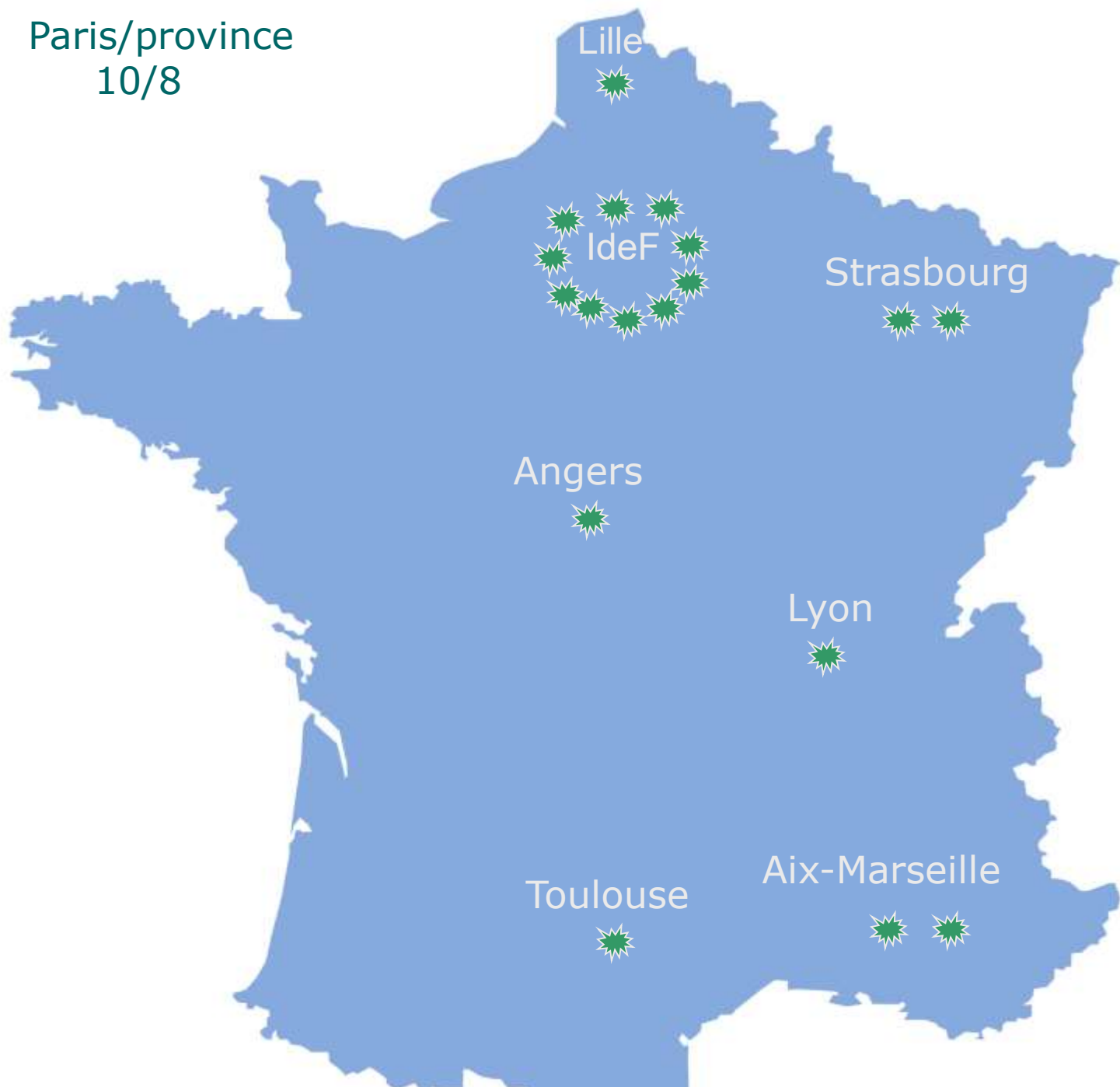


64 dossiers : 18 lauréats



Paris/province
10/8



Lille

IdeF

Strasbourg

Angers

Lyon

Toulouse

Aix-Marseille

Prix de Thèses

24 dossiers

5 Lauréats



Sciences physico-chimiques

Prix doté par Sanofi Aventis France



Florent OLIVON



"Nouvelle stratégie de priorisation pour l'étude des produits naturels par l'approche des réseaux moléculaires multi-informatifs »



Nouvelle stratégie de priorisation pour l'étude des produits naturels par l'approche des réseaux moléculaires multi-informatifs

Florent Olivon

Directeur de Thèse : Dr. Marc Litaudon

L'extractothèque de l'ICSN



Carte des collaborations



14 000 extraits



Antitumoral

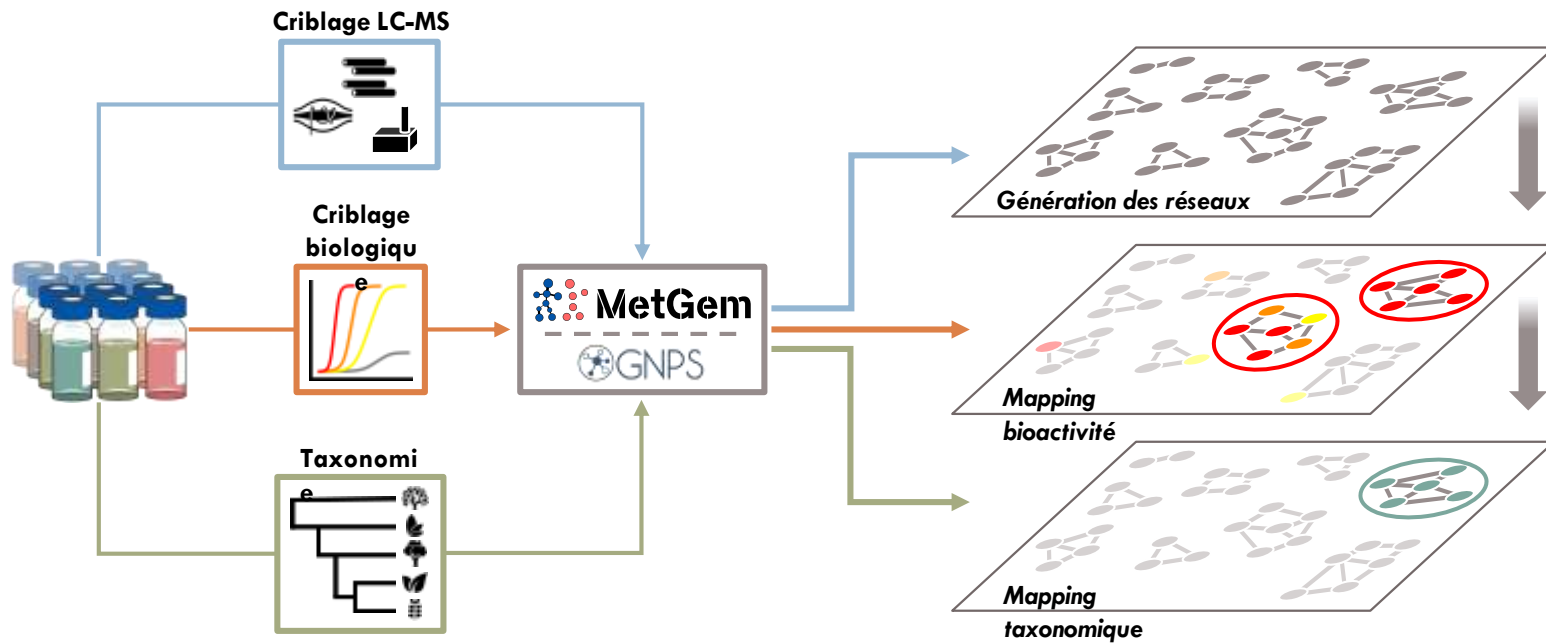
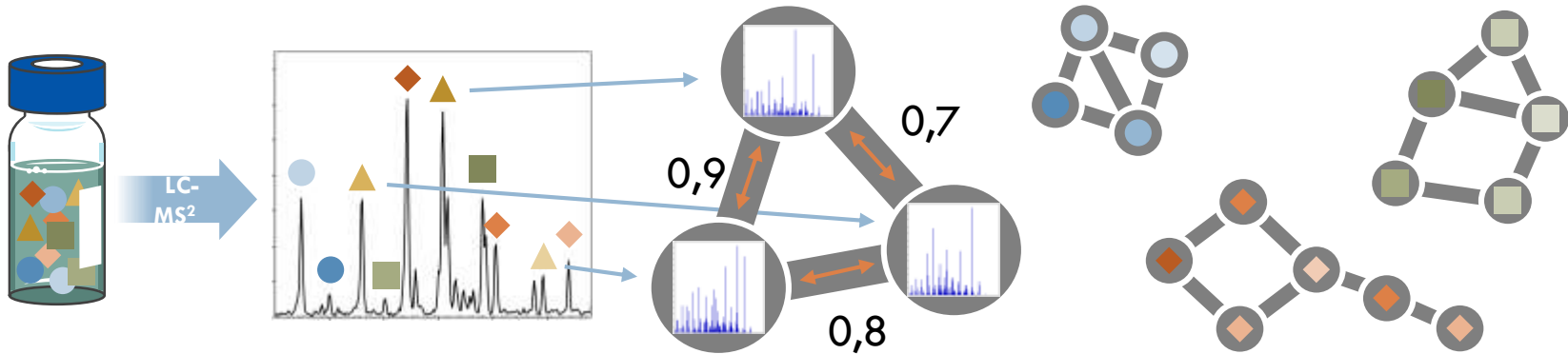
Antibiotique

Antiviral

Antiparasitaire

- Collecte
- Identification
- Aspects règlementaires
- Mise en plaque, gestion de la collection
- Compatibilité avec le criblage haut débit

- Prioriser la sélection des extraits d'intérêt
- Cibler l'isolement des molécules bioactives

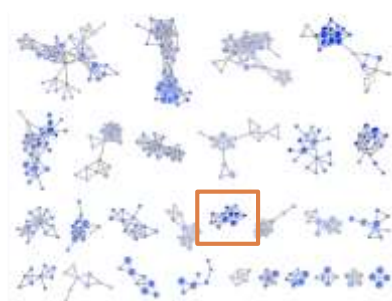




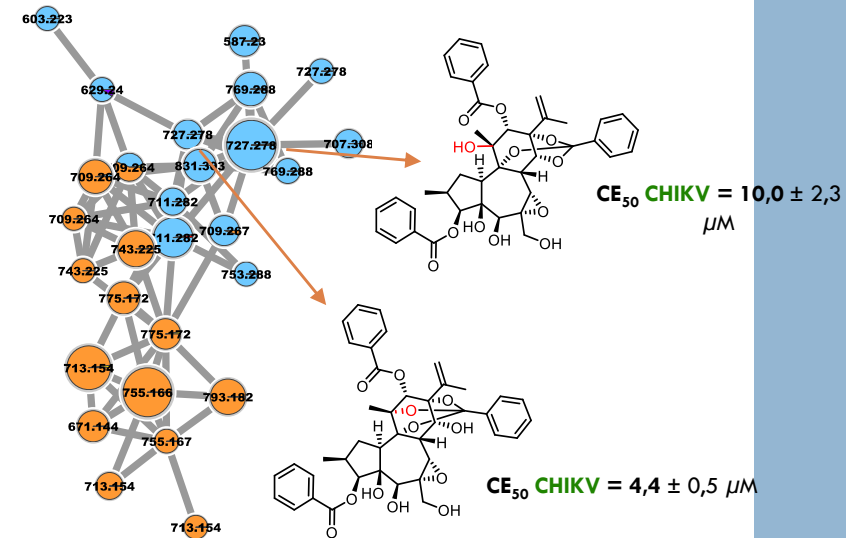
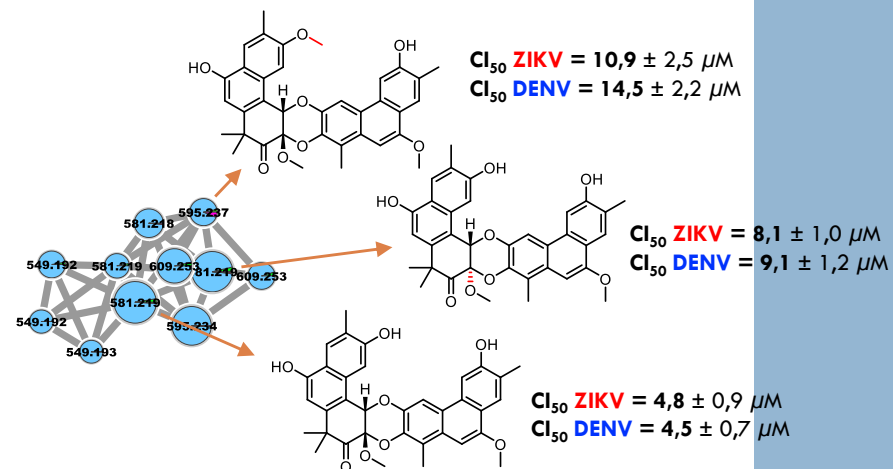
ZIKV mapping



DENV mapping



CHIKV mapping



Sciences biologiques

Prix doté par le laboratoire Amgen



Vincent GIES



« Dualité fonctionnelle des lymphocytes B dans la tolérance : étude de populations tolérogènes et autoimmunes »

Dualité fonctionnelle des lymphocytes B dans la tolérance



GIES Vincent

Séance de l'Académie nationale de Pharmacie du 18 décembre 2019

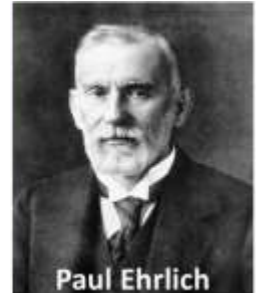
L'auto-immunité : une affaire de tolérance

TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

Mécanismes qui permettent l'élimination ou le contrôle des lymphocytes (T et B) auto-réactifs

RUPTURE DE TOLÉRANCE IMMUNITAIRE « *horror auto-toxicus!* »

Perte de capacité à contrôler les cellules auto-réactives. Elle aboutit à l'auto-immunité



Développement
lymphocytaire B
Moelle osseuse

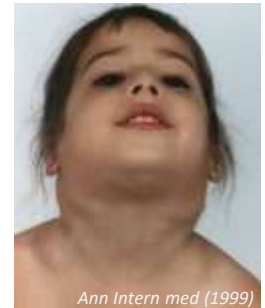
Développement
lymphocytaire T
Thymus

Différenciation
périphérique des LB
OLS

Différenciation
périphérique des LT
OLS - Tissus

Réponse immunitaire efficace
Anti-infectieuse et anti-tumorale

Rupture de tolérance
*Déficits immunitaires (AIRE, FOXP3)
Maladies auto-immunes d'organe ou
systémiques*



Dichotomie fonctionnelle



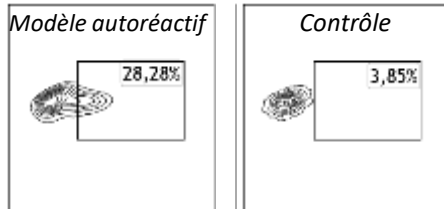
AUTO-IMMUNITÉ



TOLÉRANCE



Détection des LB autoréactifs



Vers de nouvelles cibles - Un outil de suivi

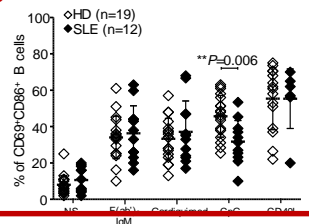
Gies et al. Scientific Reports 2017a
Gies et al. Scientific Reports 2017b

LB, TLR & lupus

↓ CD19 & TLR9

Vers des antagonistes plus spécifiques

Gies et al. JCI Insight. 2018

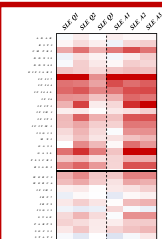


LB transitionnels & lupus

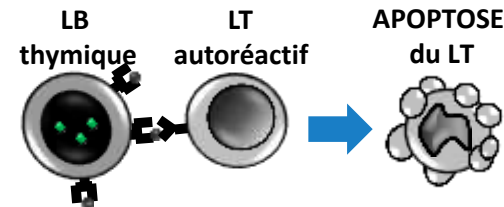
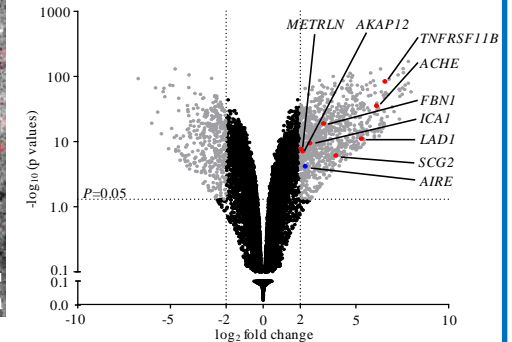
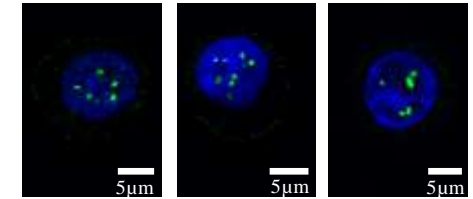
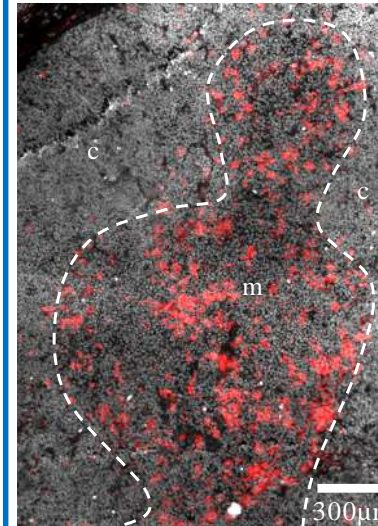
Signature interféron précoce

Anti-interféron et LES

Dieudonné, Gies et al. Journal of Autoimmunity. 2019



LB thymiques



Implication dans des maladies auto-immunes

Gies et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017

Gies et al. Médecine/Sciences. 2017

Dualité fonctionnelle des lymphocytes B dans la tolérance



Merci pour votre attention

GIES Vincent

Séance de l'Académie nationale de Pharmacie du 18 décembre 2019

Sciences du médicament

Prix doté par le legs Ludovic et Colette David et René Bernier

Mathieu PANEL



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

Résultats



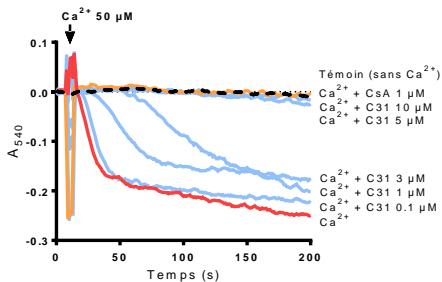
JF Guichou.
Montpellier

Fragment-based Drug design
Synthèse chimique

Equipe 18. JM Pawlotsky
Equipe 03. B Ghaleh



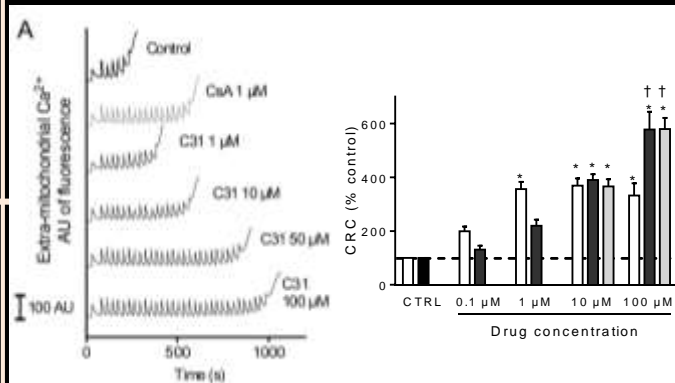
Screening pharmacologique



Inhibition du mPTP, IC₅₀ < μM
Sélection de la molécule la plus efficace

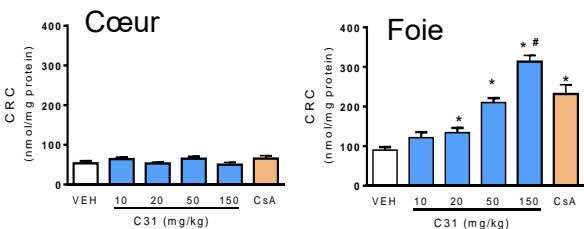
Cyclophilines

Caractérisation de la molécule sélectionnée



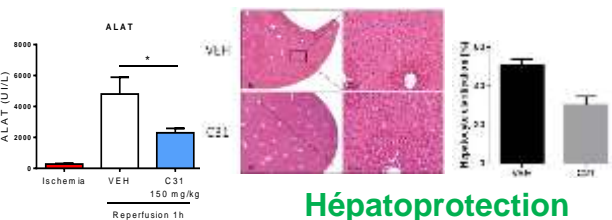
Efficacité accrue vs CsA
Mécanisme d'action original, 2^{ème} cible

Animaux sains



N'atteint pas les mitochondries cardiaques

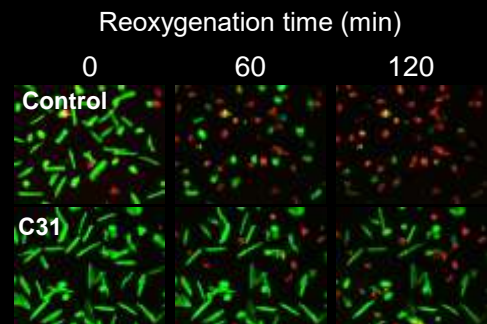
Modèle d'ischémie-reperfusion hépatique



Panel *et al.*, 2019 Gastroenterology

Mitochondries isolées

Induction pharmacologique du mPTP et modèle d'hypoxie-réoxygénation



Inhibition du mPTP et de la mort cellulaire
Panel *et al.*, 2017 Scientific Reports

In vivo

Conclusions et perspectives

- Caractérisation d'une **nouvelle famille** d'inhibiteurs du mPTP
- Le dérivé phénylpyrrolidine C31 **inhibe l'ouverture du mPTP** :
 - Avec une affinité plus faible mais une **efficacité plus importante** que la CsA,
 - Par un **mécanisme d'action original** impliquant la CypD à faibles concentrations et une autre cible à plus fortes concentrations
- Inhibition du mPTP observée dans **différents types cellulaires**
- Mise en évidence d'**effets hépatoprotecteurs** du C31
- L'obtention de propriétés cardioprotectrices nécessite l'amélioration de la **biodisponibilité** de ces molécules
 - Augmentation de la stabilité et de l'efficacité
 - Ciblage mitochondrial

IMRB Equipe 03

Bijan GHALEH
Alain BERDEAUX
Didier MORIN
Jérémie BORNERES
Juliette BREHAT

IMRB Equipe 18

Jean Michel PAWLOTSKY
Hakim AHMED-BELKACEM
Isaac RUIZ
Fouad LAFDIL

CBS Montpellier

Jean-François GUICHOU



Santé publique et environnement

Prix doté par les laboratoires Théa



Nicolas BEAUV AL



« Évaluation de l'impact sanitaire des cigarettes électroniques : caractérisation physicochimique des e-liquides et e-vapeurs »



Académie nationale de Pharmacie

Santé Publique - Médicament - Produits de santé - Biologie - Santé et environnement

THESE DE DOCTORAT

en Sciences du Médicament et autres Produits de Santé (Pharmacie)

Soutenue le 12 octobre 2018

EVALUATION DE L'IMPACT SANITAIRE DES CIGARETTES ELECTRONIQUES : CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE DES E-LIQUIDES ET E-VAPEURS

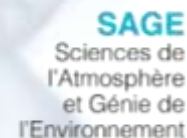


Nicolas BEAUVAL

Direction de la thèse :

Co-directrices : Delphine ALLORGE et Nadine LOCOGE

Co-encadrantes : Anne GARAT et Marie VERRIÈLE



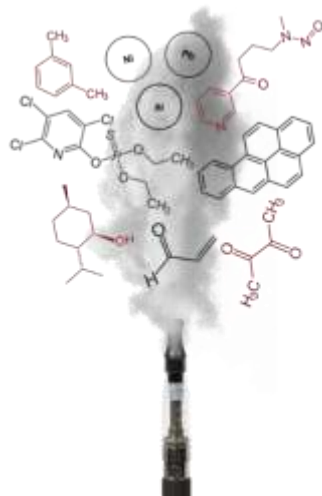
Cadre des travaux

Impact sanitaire de la cigarette électronique

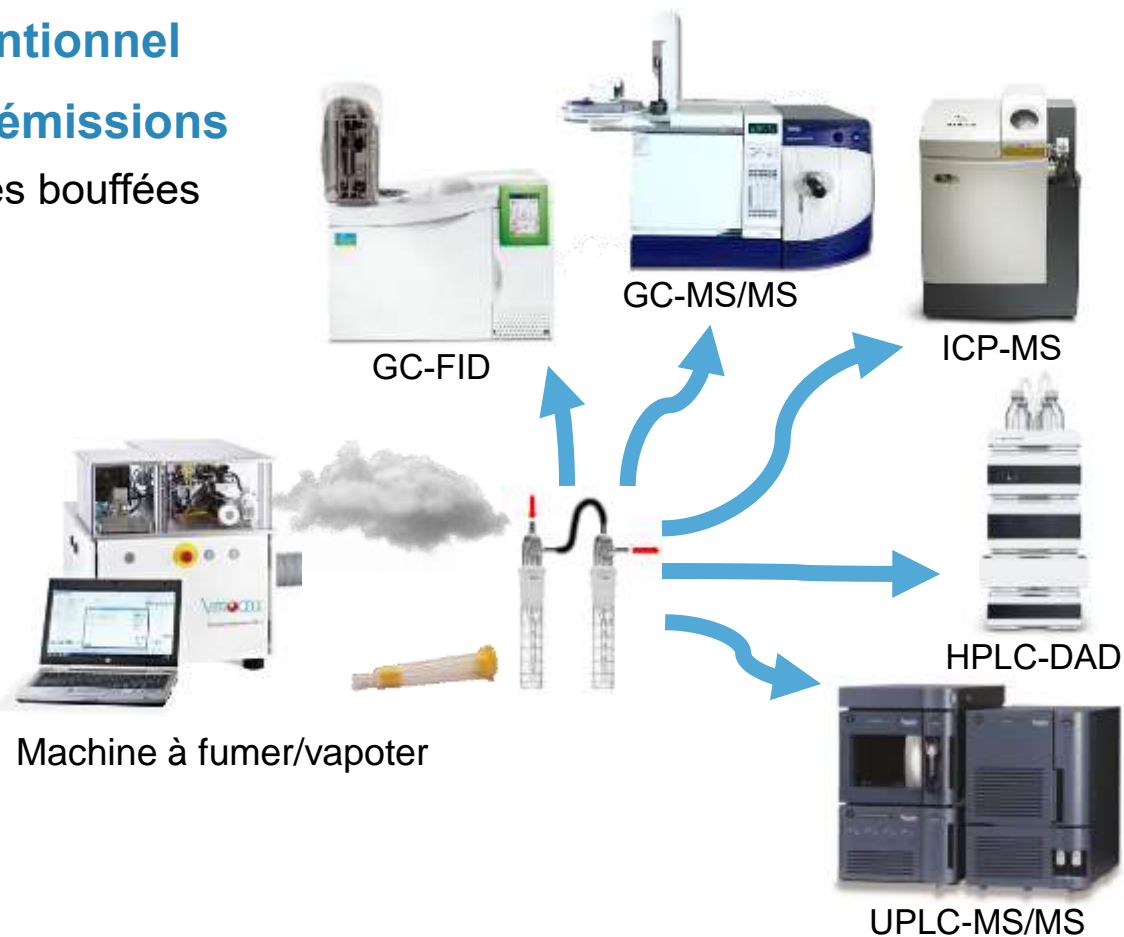
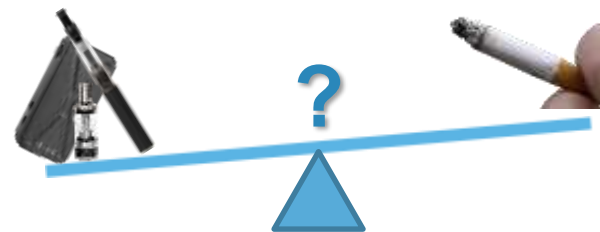
- ▶ Initié en **2014**
- ▶ **2** approches **complémentaires**
- ▶ Comparaison au **tabac conventionnel**
- ▶ Analyse physicochimique des **émissions**
 - **Machine à fumer** + **recueil** des bouffées
 - Analyse **multiparamétrique**



Toxicologie expérimentale



Analyse physicochimique



Résultats

Analyse e-liquides, e-vapeurs et fumée

► E-liquides

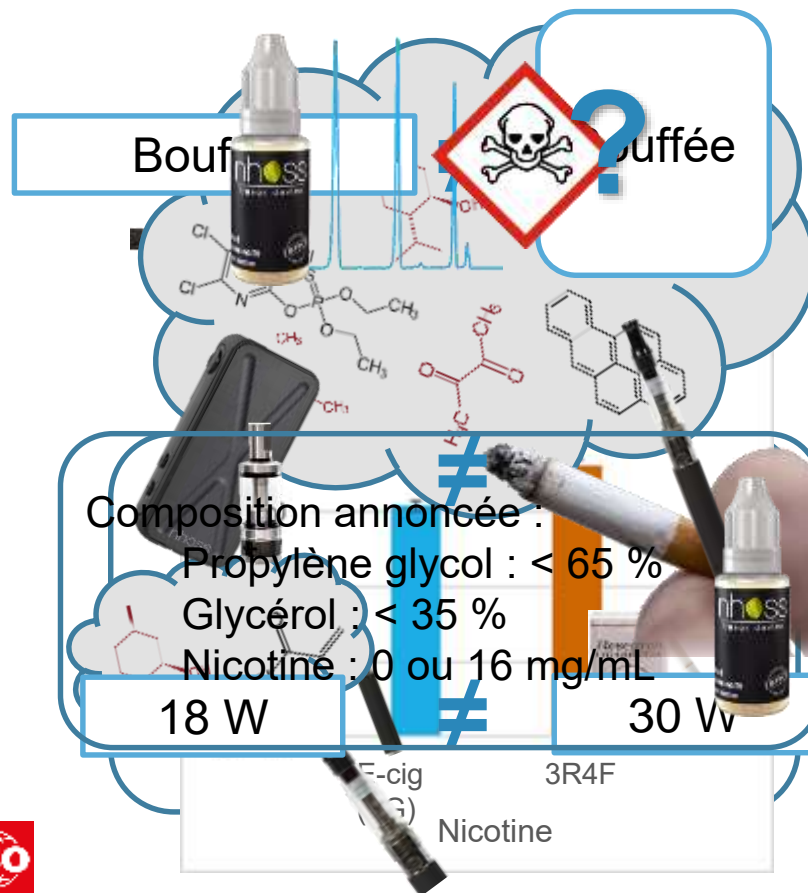
- Composition **annoncée** par le fabricant **conforme**
- **Traces** de polluants

► E-vapeurs

- **Concentrations** en **nicotine proche** entre e-cigarette / cigarette de référence
- **Moins** de composés, en **plus faible concentration** dans **l'e-vapeur** (**fumée de cigarette**)
- Le **profil** de vapotage, le **modèle** d'e-cigarette et la **puissance** appliquée **influent** (et interagissent) sur la **composition** des bouffées
 - Carbonylés (**formaldéhyde**)
- Être **vigilant** vis-à-vis de **l'interprétation**
 - **Réalisme** des expériences

Travaux de **normalisation** en cours

Français, Européen et International



Composants principaux

Propylène glycol

Glycérol

Nicotine

« Polluants » potentiels

HAP

Pesticides

Carbonylés

Métaux et éléments traces

Aujourd'hui

Le projet continue

► Etude expérimentale

- Projet **RESPIRE**
- Financement de **l'INCA** pour étude *in vivo* (2017 – 2020)
- **Impact respiratoire** de l'exposition à **long terme** aux émissions de **cigarette électronique** chez un modèle **murin**
- Comparaison à la **cigarette conventionnelle**



► Autres produits du tabac

- **IQOS** (tabac chauffé)

► Physicochimie des émissions

- **Comparaison inter-laboratoires** (génération des bouffées + analyse)
- **Evaluation du réalisme** de l'expérience
- Analyse des **milliers de marques et produits** existants





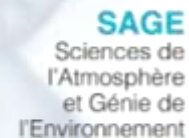
Académie nationale de Pharmacie

Santé Publique - Médicament - Produits de santé - Biologie - Santé et environnement

MERCI DE VOTRE ATTENTION



Nicolas BEAUVAL



Formulation galénique d'un principe actif à visée thérapeutique

Prix doté par le laboratoire Lonza Capsugel



Chiara BASTIANCICH

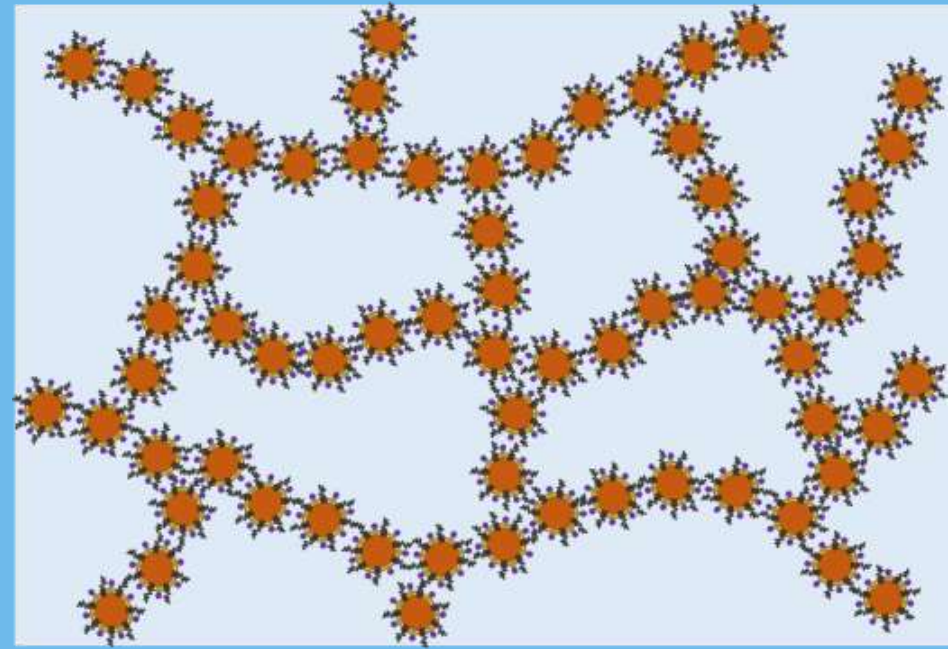


« *Lauroyl-gemcitabine lipid nanocapsule hydrogel for the local treatment of glioblastoma* »

Hydrogel de nanocapsules lipidiques chargées en lauroyl-gemcitabine pour le traitement local du glioblastome

Prix de Thèse Formulation Galénique de l'Académie nationale de Pharmacie

Chiara Bastiancich



Objectif: TRAITEMENT LOCAL + NANOMÉDICAMENT pour guérir le glioblastome

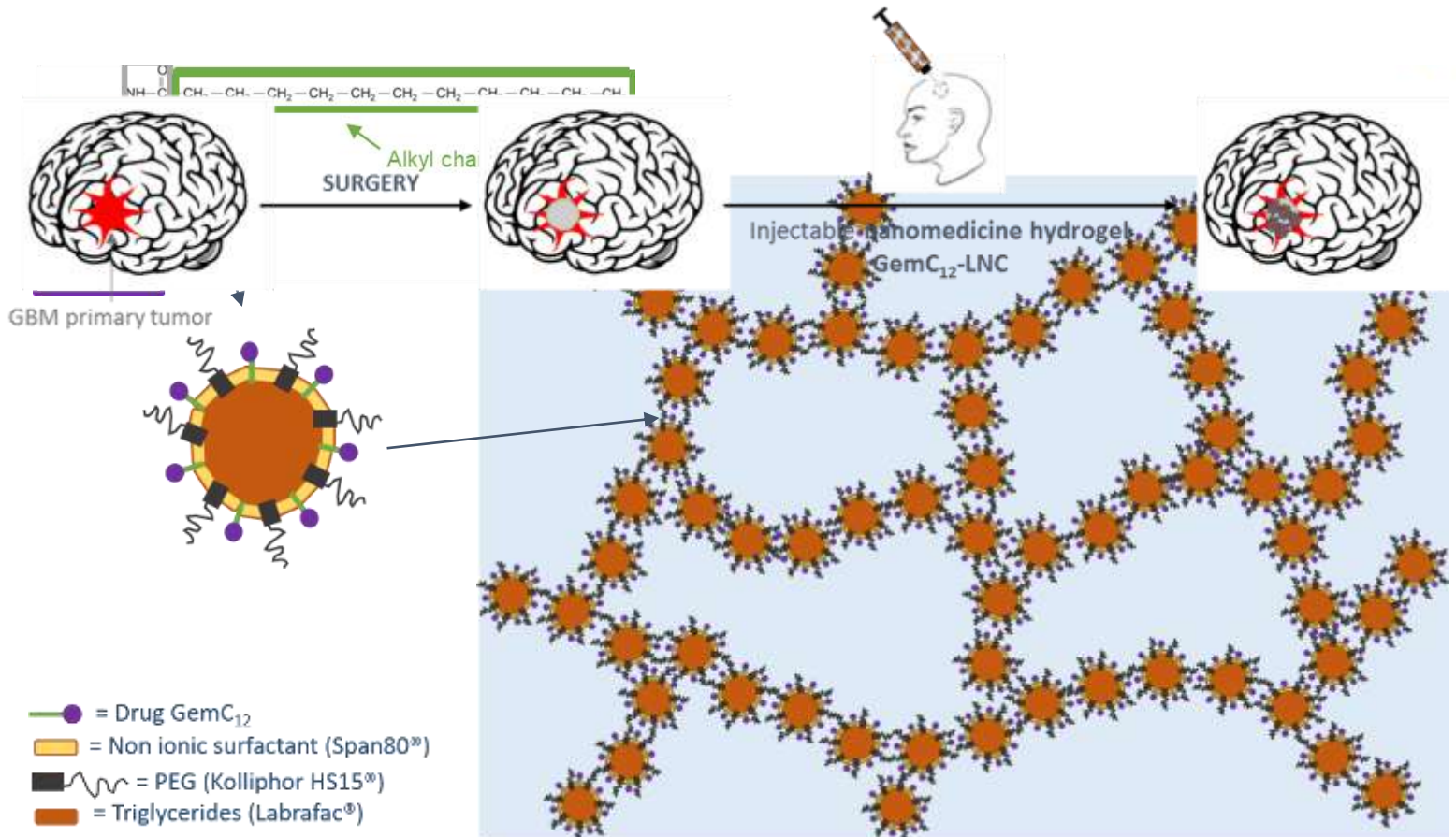
Conception

Formulation

Caractérisation

Etudes cellulaires

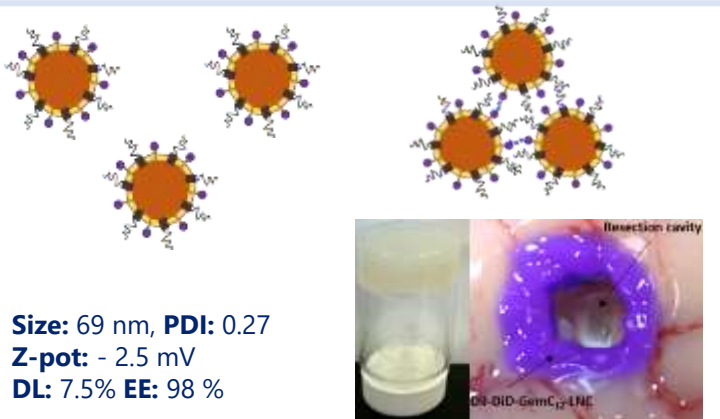
Etudes précliniques



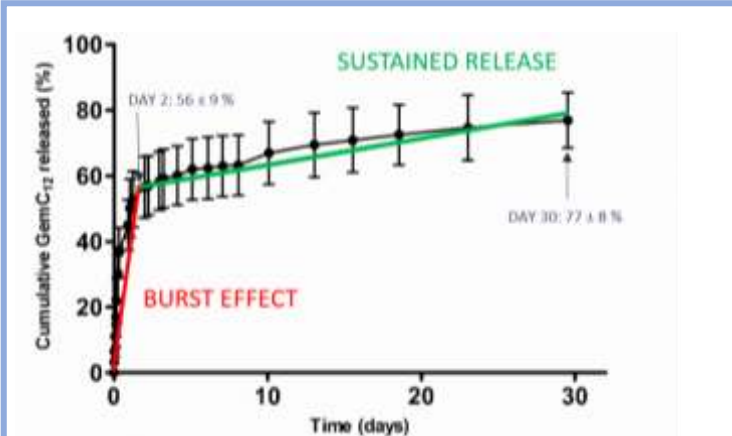
Hydrogel de nanocapsules lipidiques chargées en lauroyl-gemcitabine

Résultats

Conception



FORMULATION SIMPLE; INJECTABLE, PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES ADAPTÉES À L'IMPLANTATION CÉRÉBRALE



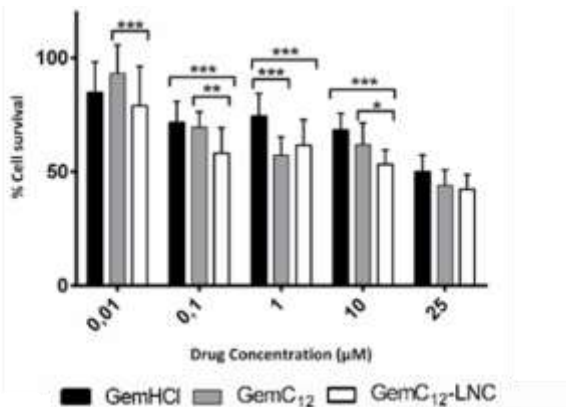
DÉGRADATION DU GEL = RELARGAGE DU MÉDICAMENT

Formulation

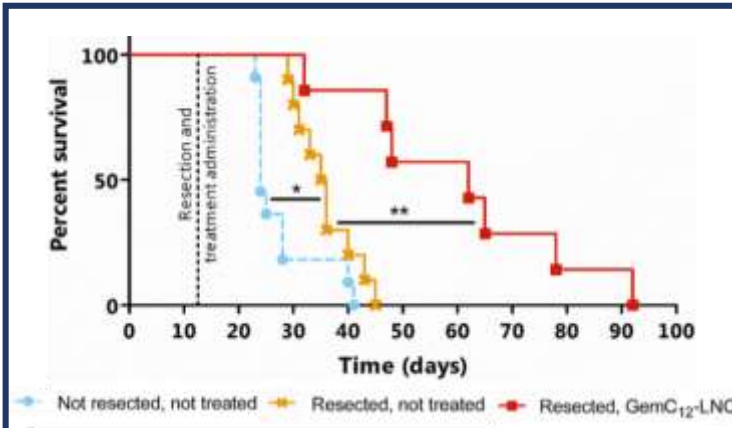
Caractérisation

Etudes cellulaires

Etudes précliniques



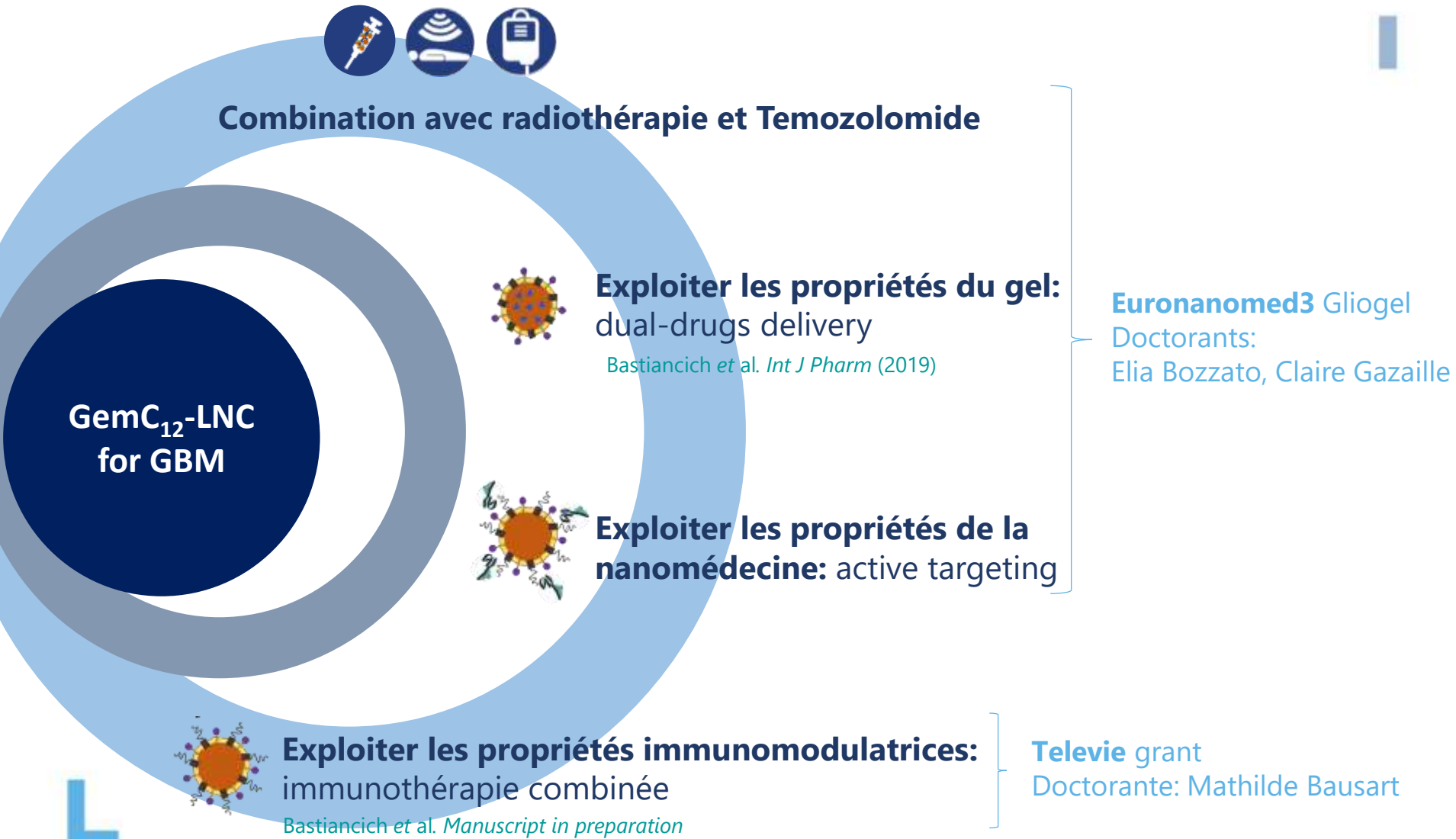
AUGMENTATION DE L'ACTIVITÉ CYTOTOXIQUE PAR RAPPORT À GemHCl



RETARD DANS LA FORMATION DE RÉCIDIVES AUGMENTATION DU TEMPS DE SURVIE

Bastiancich et al. *J Control Release* (2016); *J Neurosci Methods* (2017); *J Control Release* (2017); *Nanomedicine Lond* (2018)

Perspectives en cours





NanoFar

European Doctorate in nanomedicine
and pharmaceutical innovation



Erasmus
Mundus



UCLouvain

Prof. Véronique Prétat
Dr. Fabienne Danhier
Dr. John Bianco
Dr. Nicolas Joudiou



Prof. Frédéric Lagarce
Prof. Guillaume Bastiat
Dr. Laurent Lemaire
Dr. Marion Pitorre

MERCI

**Prix Maurice BOUVET
et
Henri BONNEMAIN**

Bastien DELATTRE



« Contribution à l'Histoire de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes : l'École de Plein Exercice pendant la première guerre mondiale »

CONTRIBUTION À L'HISTOIRE DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE NANTES : L'ÉCOLE DE PLEIN EXERCICE PENDANT LA PREMIÈRE GUERRE MONDIALE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
BASTIEN DELATTRE



OBJECTIFS :

- ❖ Relater la « petite histoire » de l'École pendant la Première Guerre Mondiale
 - ❖ Retracer le parcours des professeurs et étudiants
- ➔ Apporter de nouveaux éléments à l'histoire de la faculté de Nantes



« La pharmacie française à ses morts »

La vie de l'école pendant la guerre

Etude des archives de l'école

- Localisation de l'école
- La solidarité entre les corps de formation nantais
- Le budget de l'école
- Le rôle des femmes
- La participation aux œuvres de guerre
- La défense des intérêts de l'école



L'ancien Hôtel-Dieu de Nantes et l'Ecole de Médecine et de Pharmacie

Parcours de professeurs et d'élèves

Etude des parcours de 8 professeurs et 40 élèves



Dès élèves en 1917

Bilan humain

4 x Morts pour la France

2 x prisonniers

8 x blessés ou intoxiqués



Le personnel de l'école en 1909

10 x Croix de Guerre

2 x Médailles Militaires

6 x Légions d'Honneur

Prix AMIFAC

(Société des amis des Facultés de Pharmacie)

Nicolas BERANGER



« Étude des multimères du facteur Willebrand et de la mutation R1060W du gène ADAMTS13 dans une cohorte de 114 patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis »

Etude des multimères du facteur Willebrand et de la mutation R1060W du gène *ADAMTS13* dans une cohorte de 114 patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) acquis

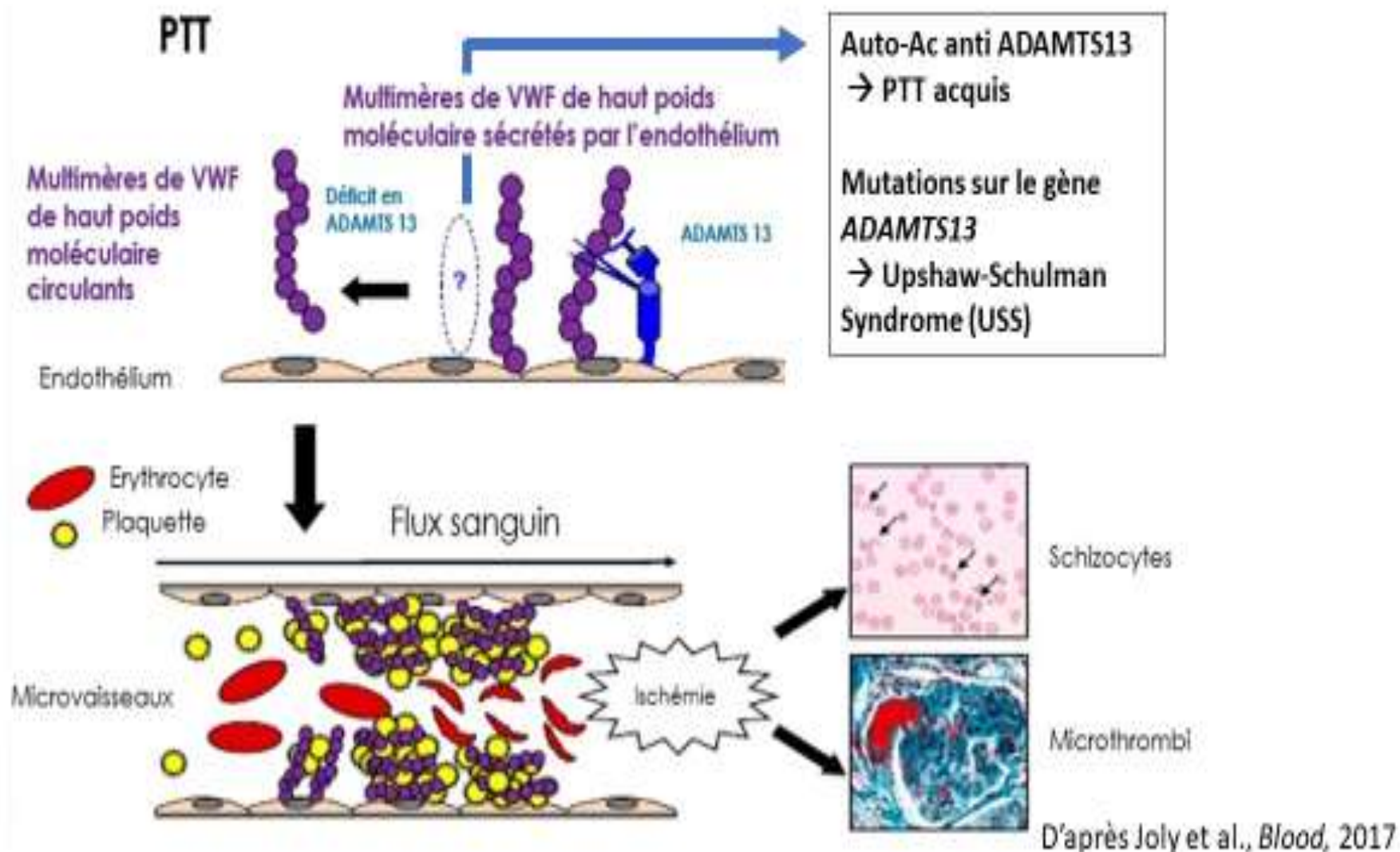
Nicolas BERANGER¹, Sandrine BENGHEZAL¹, Sylvaine SAVIGNY¹, Sophie CAPDENAT¹, Corinne PIGNORET¹,

Bérangère JOLY¹, Paul COPPO², Alain STEPANIAN¹, Agnès VEYRADIER¹

¹Service d'Hématologie biologique and EA3518, Groupe hospitalier Saint Louis-Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Diderot, Paris, France, ²Service d'Hématologie clinique, Groupe hospitalier Hôpitaux universitaires Est Parisien, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique



Des paramètres prédictifs de la présentation clinique?

114 PTT acquis

Registre français du CNR-MAT

77 F – 37 M

80 PTT acquis idiopathiques

34 PTT acquis secondaires

Etude de la distribution multimérique du VWF

VWF:CB

**Electrophorèse
des
multimères du
VWF**

Perte de MHPM et VWF:CB diminué associés à :

- Auto-immunité anti-ADAMTS13 plus fréquente
- Symptomatologie neurologique plus sévère et plus fréquente
- Thrombopénie plus marquée



Cinétique de formation des microthrombi dans le PTT acquis auto-immun?

Etude de la mutation R1060W d'ADAMTS13

**Mutation
R1060W d'
ADAMTS13**

**Absence de mutation R1060W
dans les 98 ADN de patients testés
(exon 24 sauvage)**



Prix Sylviane Chatelain

Arnaud MALLINGER



« *Étude du récepteur aux glucocorticoïdes dans le cancer du sein* »

Identification d'un métabolite du cholestérol comme promoteur de tumeur dans les cancers du sein agissant sur le récepteur aux glucocorticoïdes

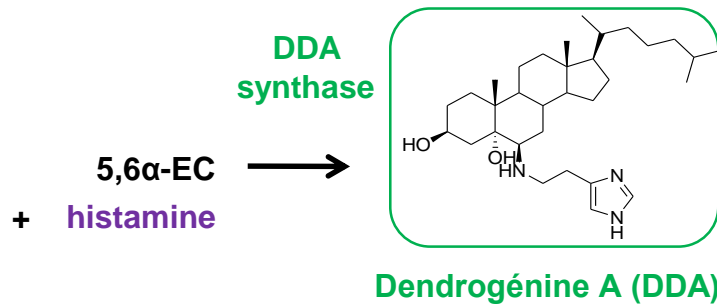
Arnaud Mallinger *PharmD, PhD*

Prix Sylviane CHATELAIN de l'Académie Nationale de Pharmacie

Le 18 décembre 2019

Le métabolisme des 5,6-époxydes de cholestérol est dérégulé dans le cancer du sein par rapport au tissu sain

Tissu mammaire sain :



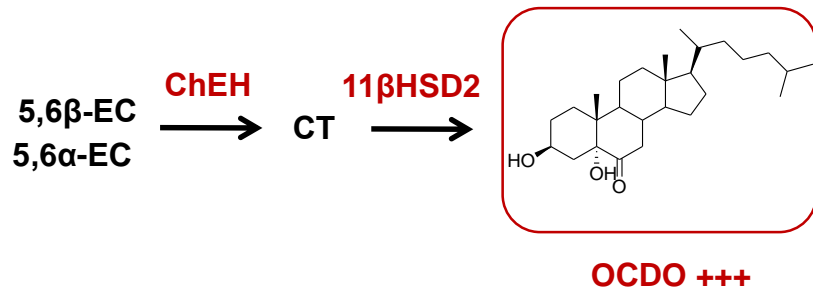
ChEH : cholestérol époxyde hydrolase
 5,6 α -EC : 5,6 α -époxyde de cholestérol
 CT : cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol
 OCDO : 6-oxo-cholestane-3 β ,5 α -diol
 11 β HSD2 : 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase 2

Récepteur nucléaire des oxystéroïdes

Suppresseur de tumeur
autophagie létale
différenciation cellulaire
infiltration système immunitaire

de Medina *et al*, Nature commun, 2013
 Segala *et al*, Nature Commun, 2017

Cancer du sein :



Récepteur aux glucocorticoïdes

Promoteur de tumeur
Prolifération tumorale

Voisin M, de Medina P, Mallinger A *et al*, PNAS, 2017
 Mallinger A *et al*, en préparation, 2020



Merci pour votre attention

Prix en Addictologie

Laurie-Anne ROECKEL



« *Le récepteur opioïde Mu et les interactions entre systèmes opioïde et cannabinoïde dans les effets nociceptifs et addictogènes de la morphine* »



Abus de drogues antalgiques: interactions morphine-cannabinoïdes dans la douleur et l'addiction ?

Laurie-Anne ROECKEL

Docteur en Neurosciences, Pharmacologue
Université de Strasbourg



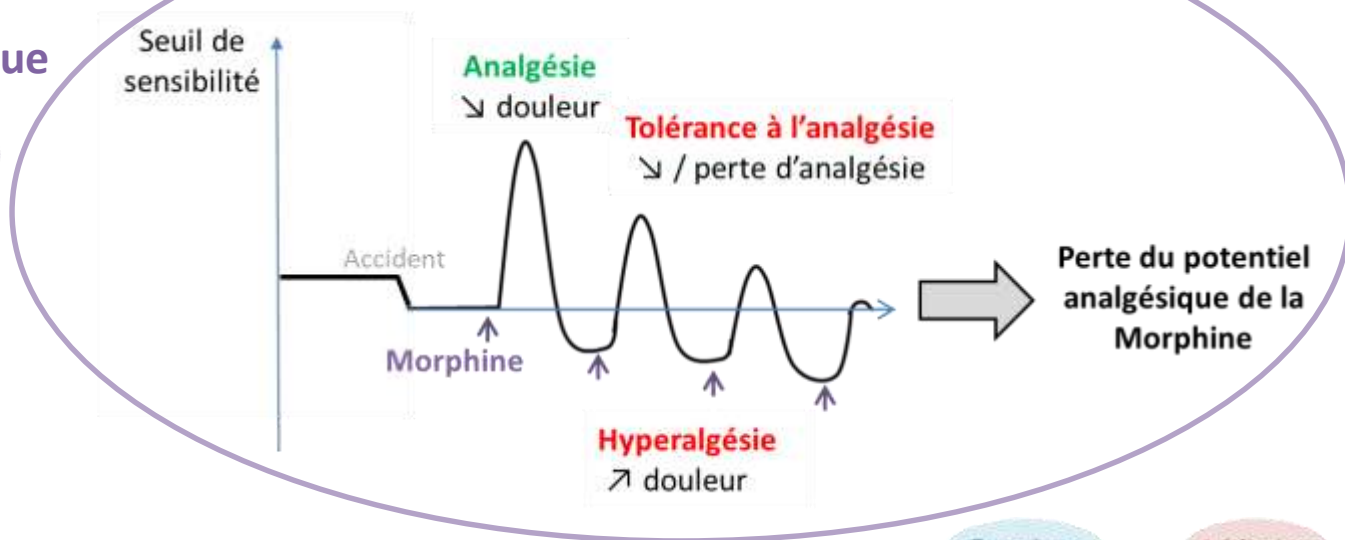
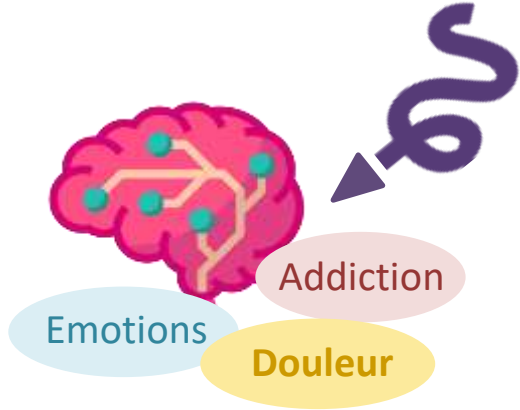
*Equipe Abus de Drogues
et Neuroadaptations,
Katia Befort*



*Equipe Système opioïde
et fonctions cérébrales,
Claire Gavériaux-Ruff*

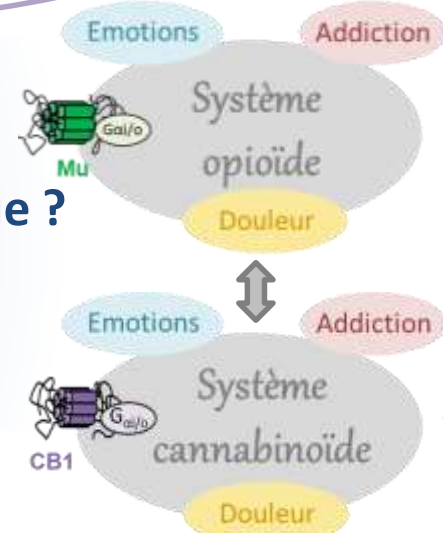


Morphine chronique



? Hypothèses ?

- ° Le récepteur opioïde Mu, médiateur de l'hyperalgie morphinique ?
- ° Interactions opioïdes-cannabinoïdes dans ce phénomène ?



Modèles génétiques

Souris déficientes pour le



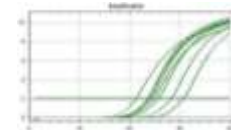
Outils pharmacologiques



Agoniste opiacé (Morphine)
Agoniste cannabinoïde (ACEA)



Approches comportementales et moléculaires



Principaux résultats



Morphine



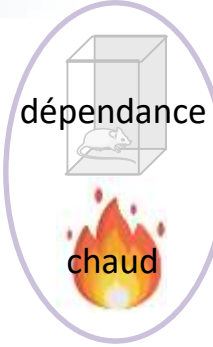
			Analgésie	Tolérance	Hyperalgie	Dépendance
WT		Mu	+	+	+	+
KO Mu		Mu	-	-	-	-

Mu est responsable de l'analgésie, l'hyperalgie, la tolérance et la dépendance morphinique

Agoniste CB1 + Morphine



			Analgésie	Tolérance	Hyperalgie	Dépendance
WT		Mu	=	↘	=	↘



Un traitement cannabinoïde permet de potentialiser les effets antidouleur de la morphine tout en diminuant les signes de dépendance

Roeckel et al., 2016 (Neurosciences, revue)
 Roeckel et al., 2017 (Scientific reports)
 Roeckel et al., 2018 (Frontiers in Psychiatry)
 Awad; Roeckel et al., 2019 (Behavioural Pharmacology)
 Roeckel et al. in preparation Interactions between Mu opioid receptors and Cannabinoid receptor 1 in analgesia and morphine induced addiction-related behaviors.

katia.befort@unistra.fr
l.roeckel@univair-medical.com



Merci à tous mes collègues et collaborateurs sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé !



Prix Opal

Gianpiero LAZZARI



« *Développement des modèles 3D in vitro de la tumeur du pancréas pour le criblage préclinique de nanomédicaments* »

Prix OPAL:

méthodes substitutives à l'utilisation d'animaux de laboratoire

Gianpiero LAZZARI

Cellules tumorales et leur microenvironnement: développement de modèles 3D *in vitro* pour l'évaluation préclinique de nouveaux nanomédicaments

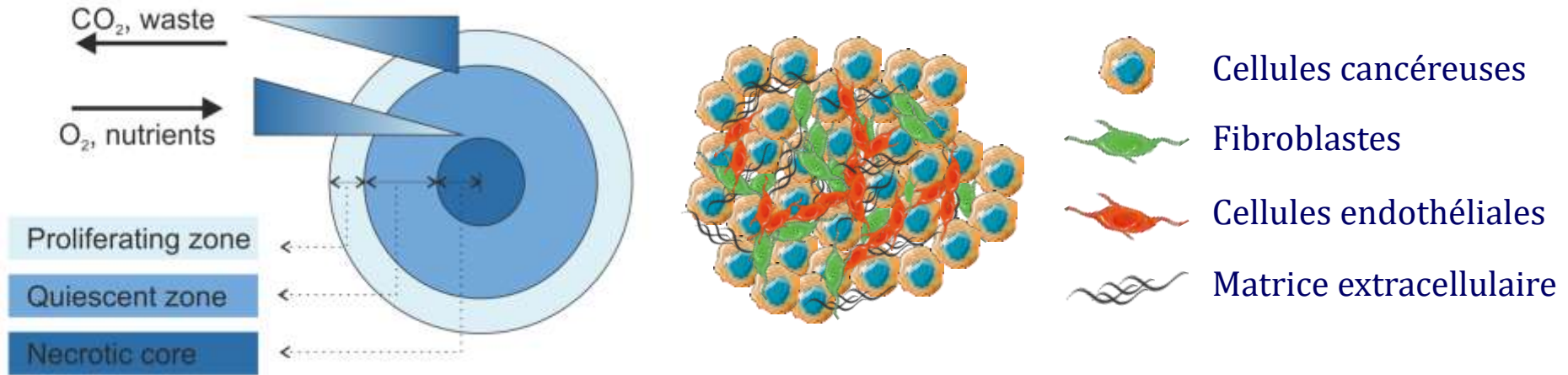
Directeur de thèse: Pr Patrick **COUVREUR**

Co-directrice de thèse: Dr Simona **MURA**

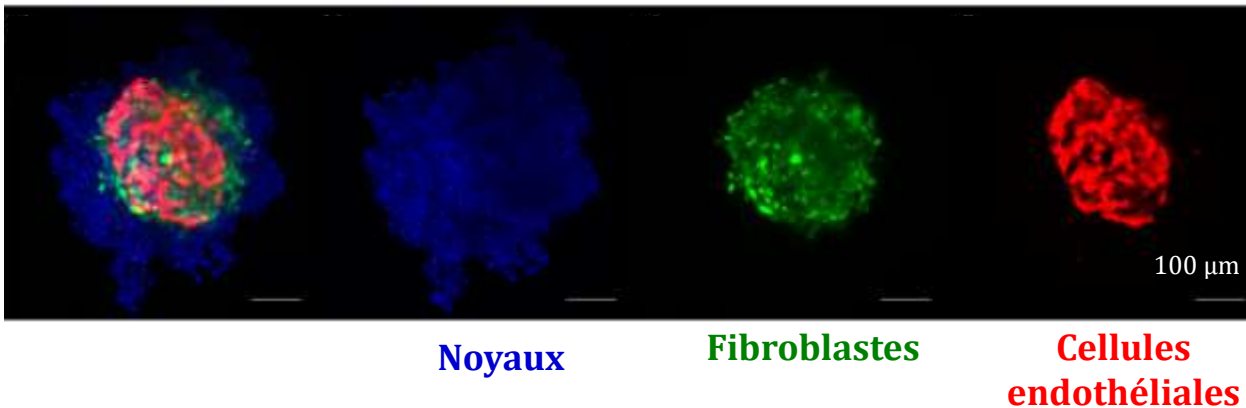
Institute Galien Paris-Sud, CNRS UMR-8612



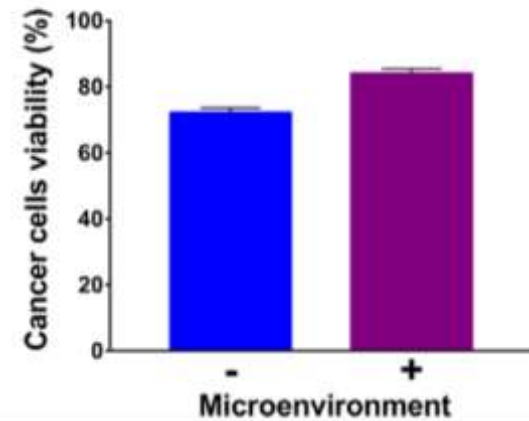
Sphéroïde multicellulaire: optimisation d'une triple co-culture



Lazzari *et al.*, *Polym. Chem*, 2017, 8, 4947

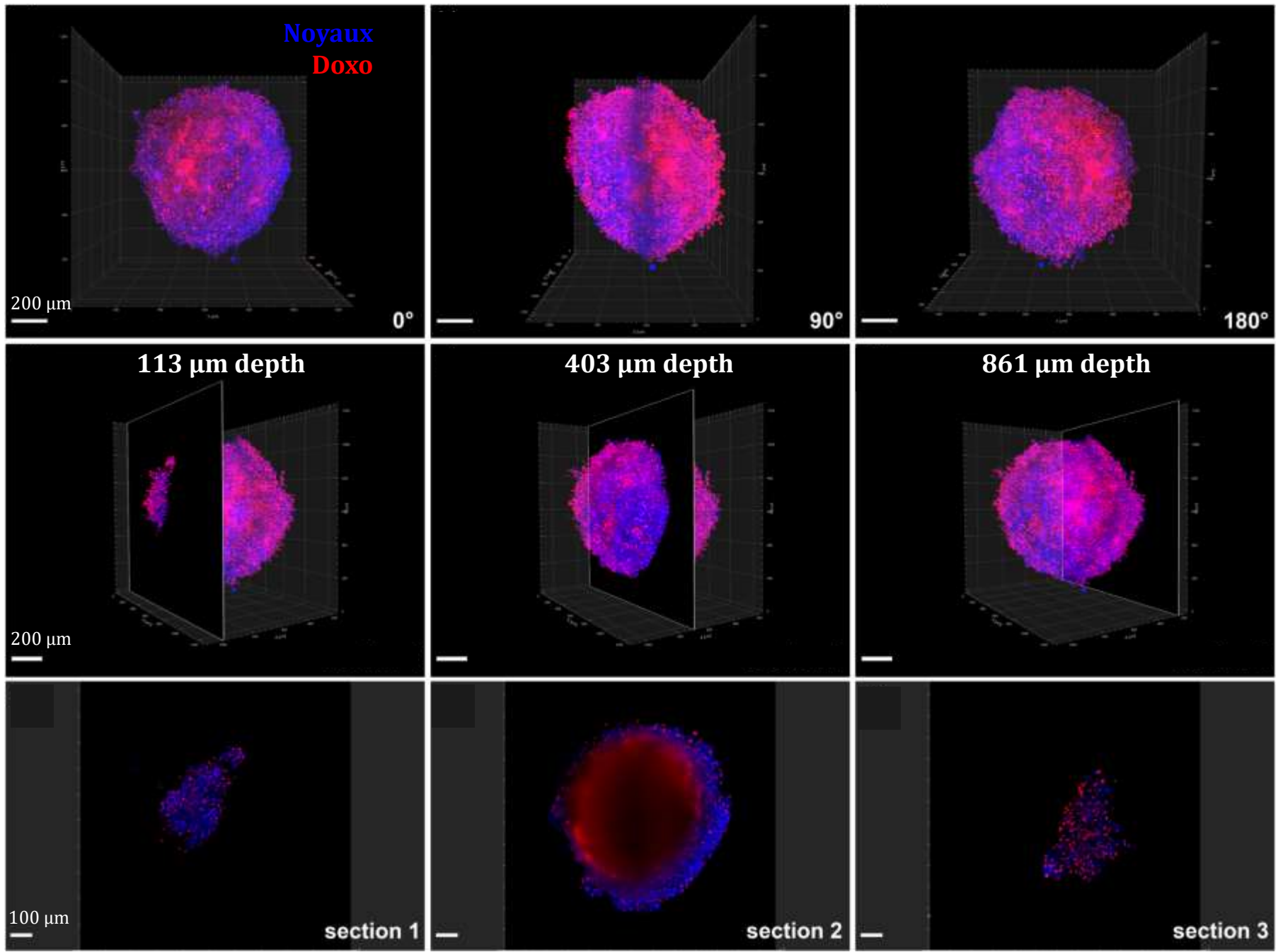


Doxo treatment (72 h)



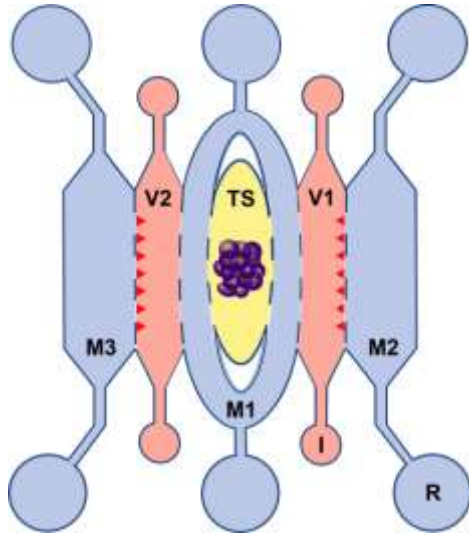
Lazzari *et al.*, *Acta Biomater*, 2018, 78, 296

Microscopie de Fluorescence à Feuillet de Lumière

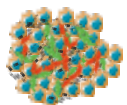


Un organe-sur-puce

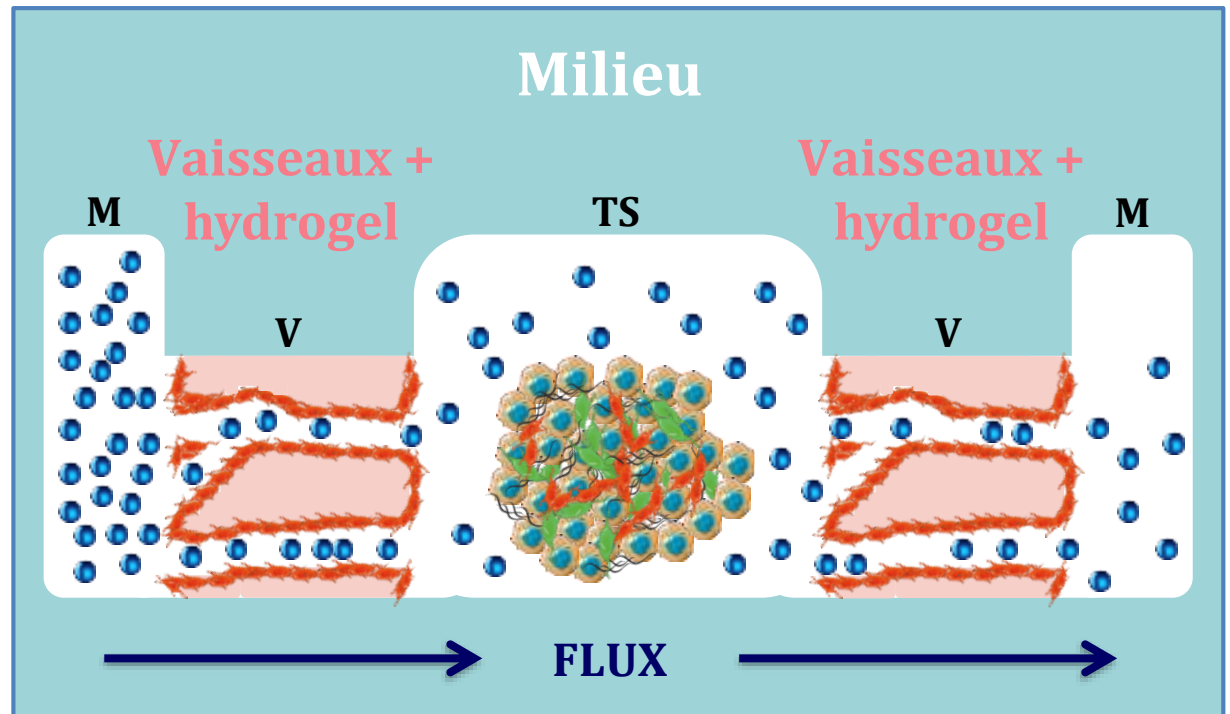
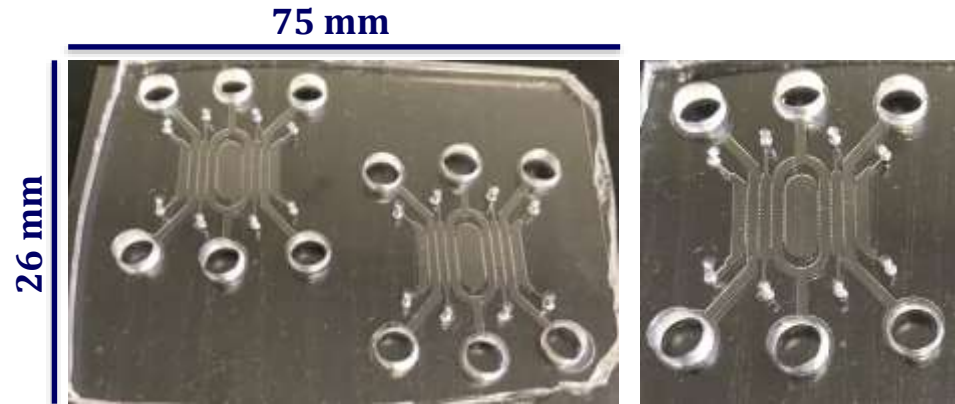
Reproduire la distribution des médicaments dans la circulation sanguine avec la microfluidique pour une culture 3D en conditions de flux dynamiques



- TS: chambre de culture
- V: chanel pour les vaisseaux
- M: chanel pour le milieu
- R: réservoir
- I: porte d'injection



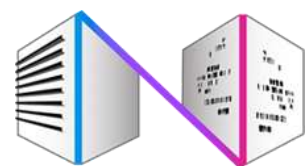
Sphéroïde multicellulaire



Équipe 7 - Insitut Galien Paris Sud



- Pr Patrick Couvreur
- Dr Simona Mura
- Dr Julien Nicolas
- Miss Stéphanie Denis
- Dr Anna Balasso
- Dr Daniele Vinciguerra
- ...



Académie Nationale de Pharmacie
Santé publique - Médicament - Produits de santé - Biologie - Santé environnementale

Prix Maurice Girard

Hervé JACQUIER



« Étude des variants de la carbapénémase KPC-3 »

Etude des variants de la carbapénémase KPC-3

Hervé Jacquier

Académie Nationale de Pharmacie

18/12/2019

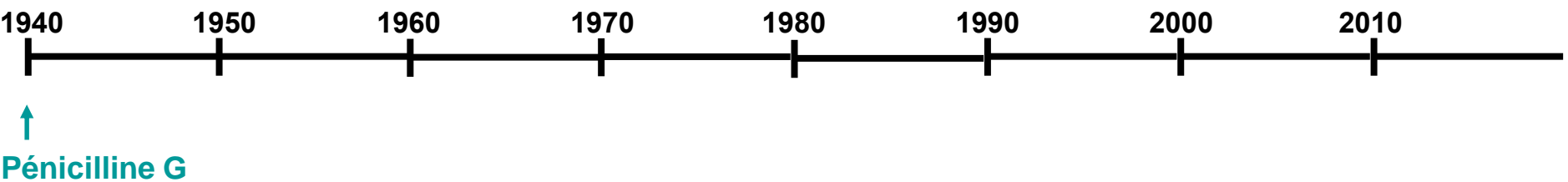
MERCI !



Académie nationale
de Pharmacie

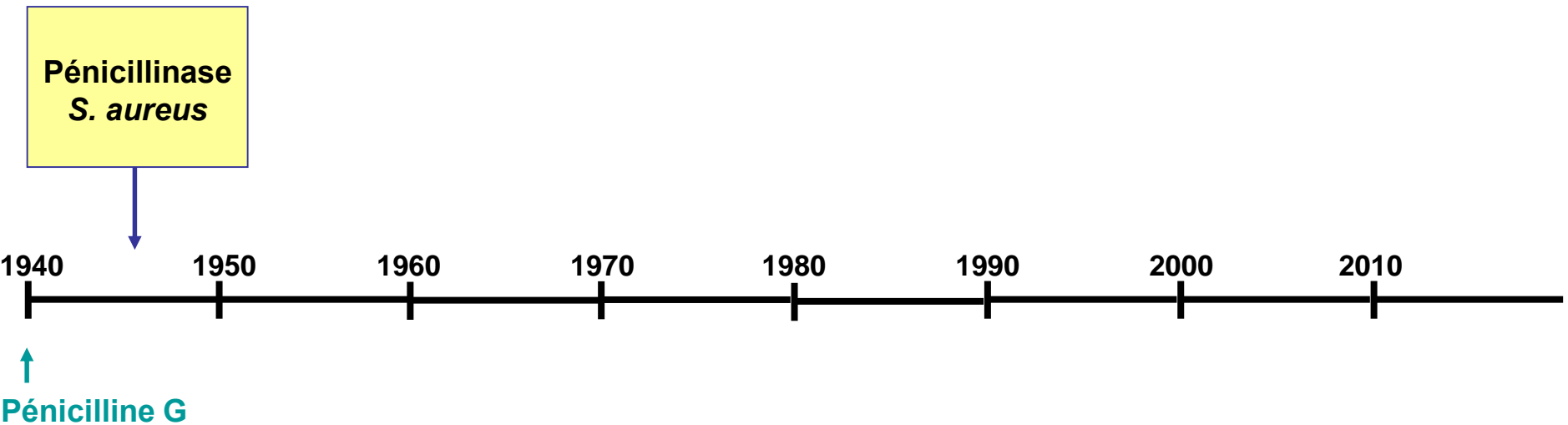
β -lactamines / β -lactamases

la course à l'armement



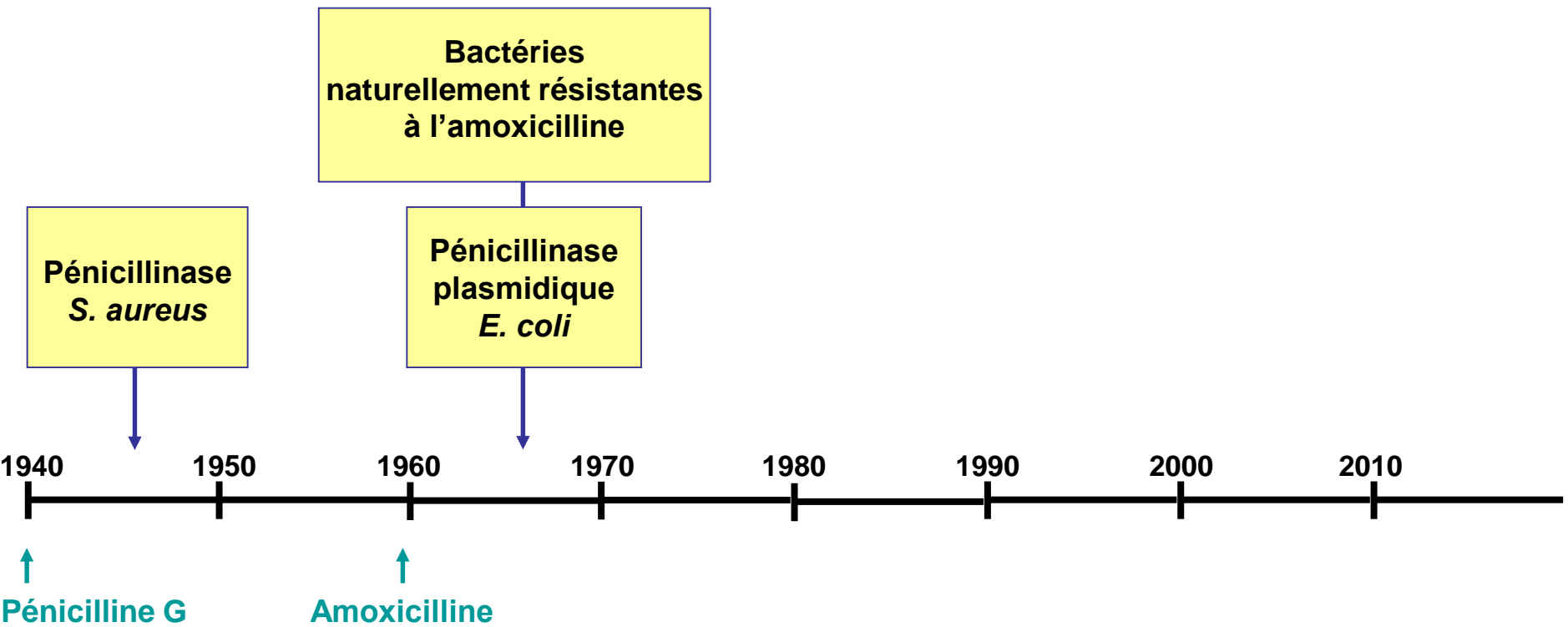
β -lactamines / β -lactamases

la course à l'armement



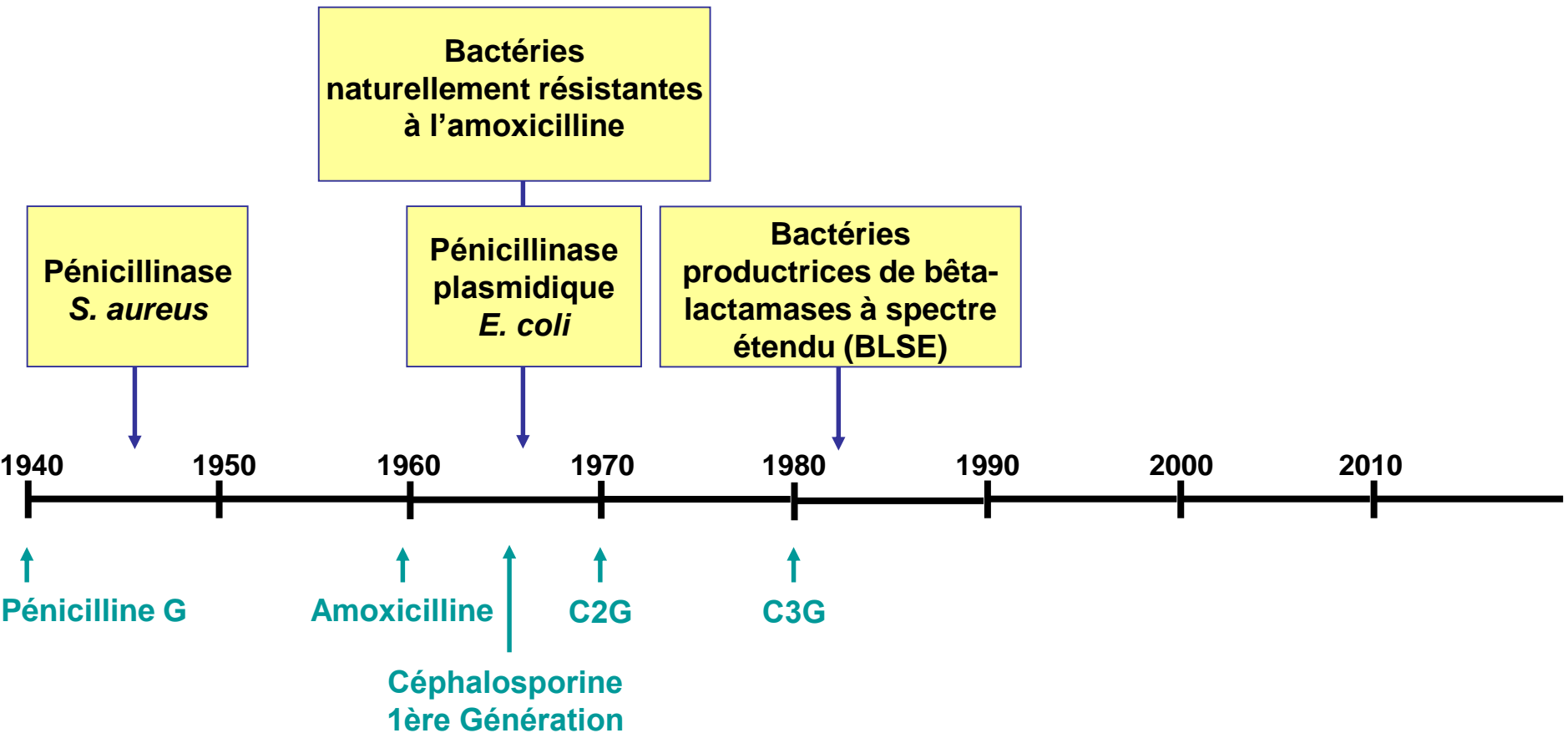
β -lactamines / β -lactamases

la course à l'armement



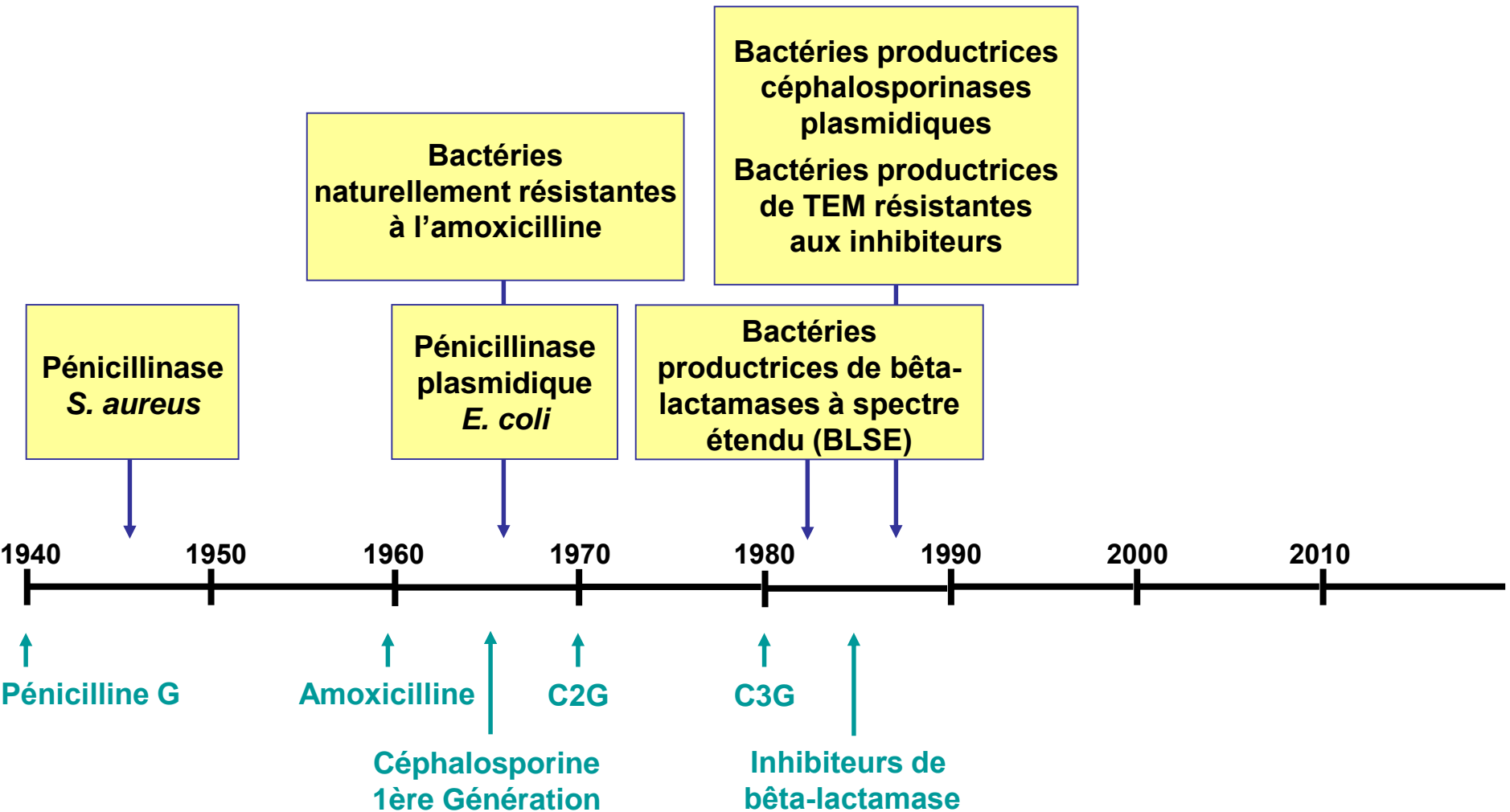
β -lactamines / β -lactamases

la course à l'armement



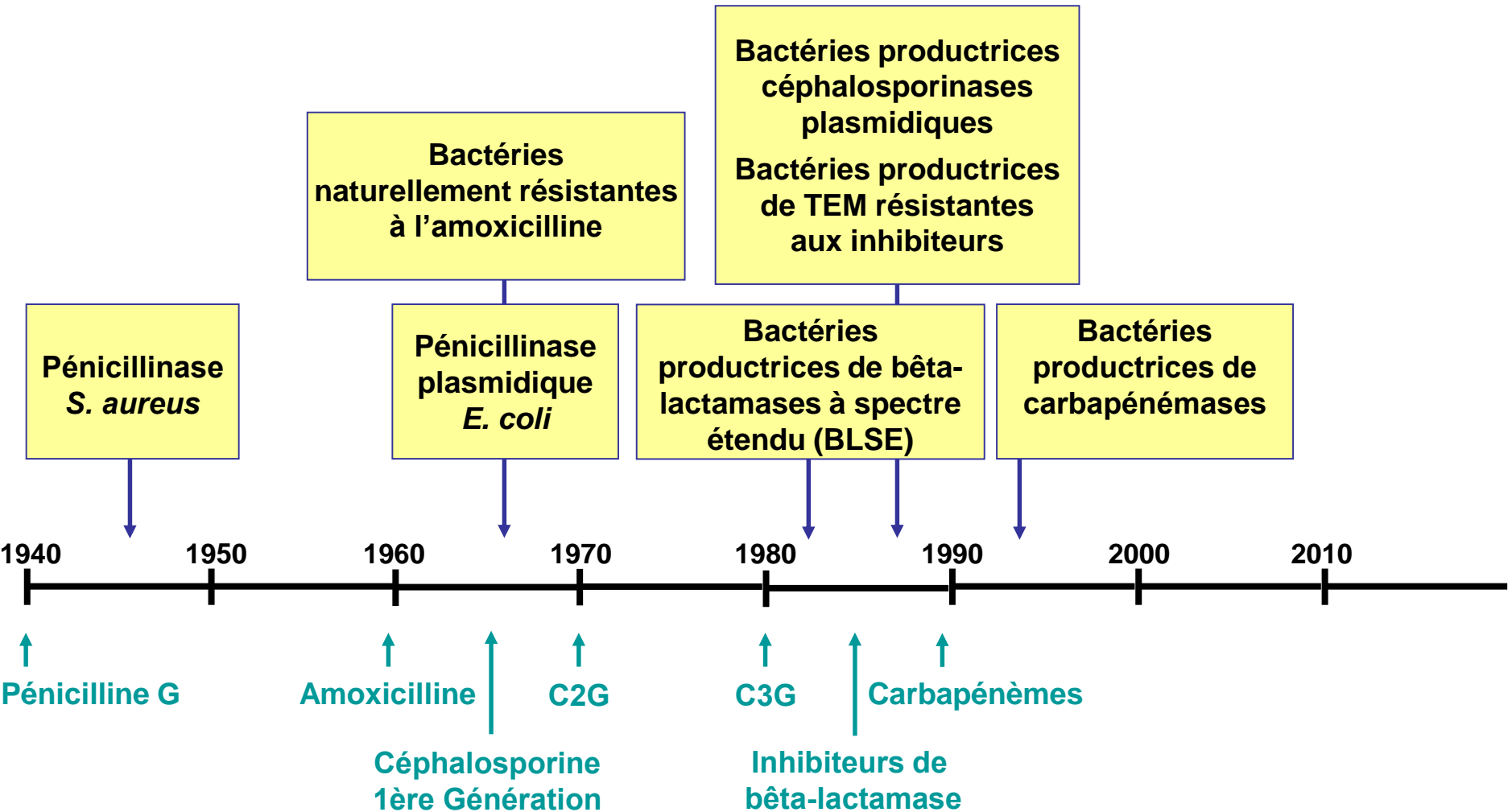
β -lactamines / β -lactamases

la course à l'armement



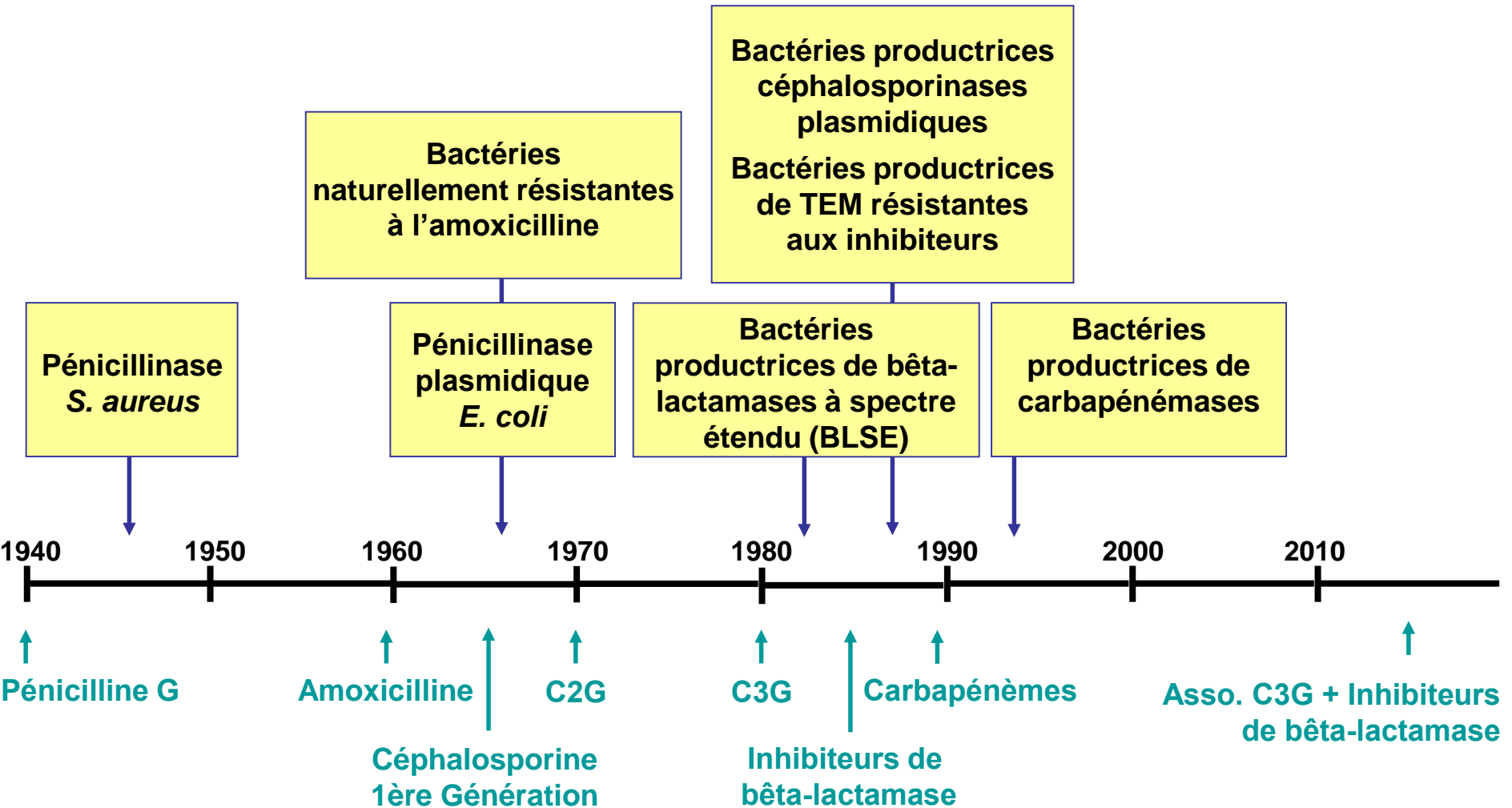
β -lactamines / β -lactamases

la course à l'armement



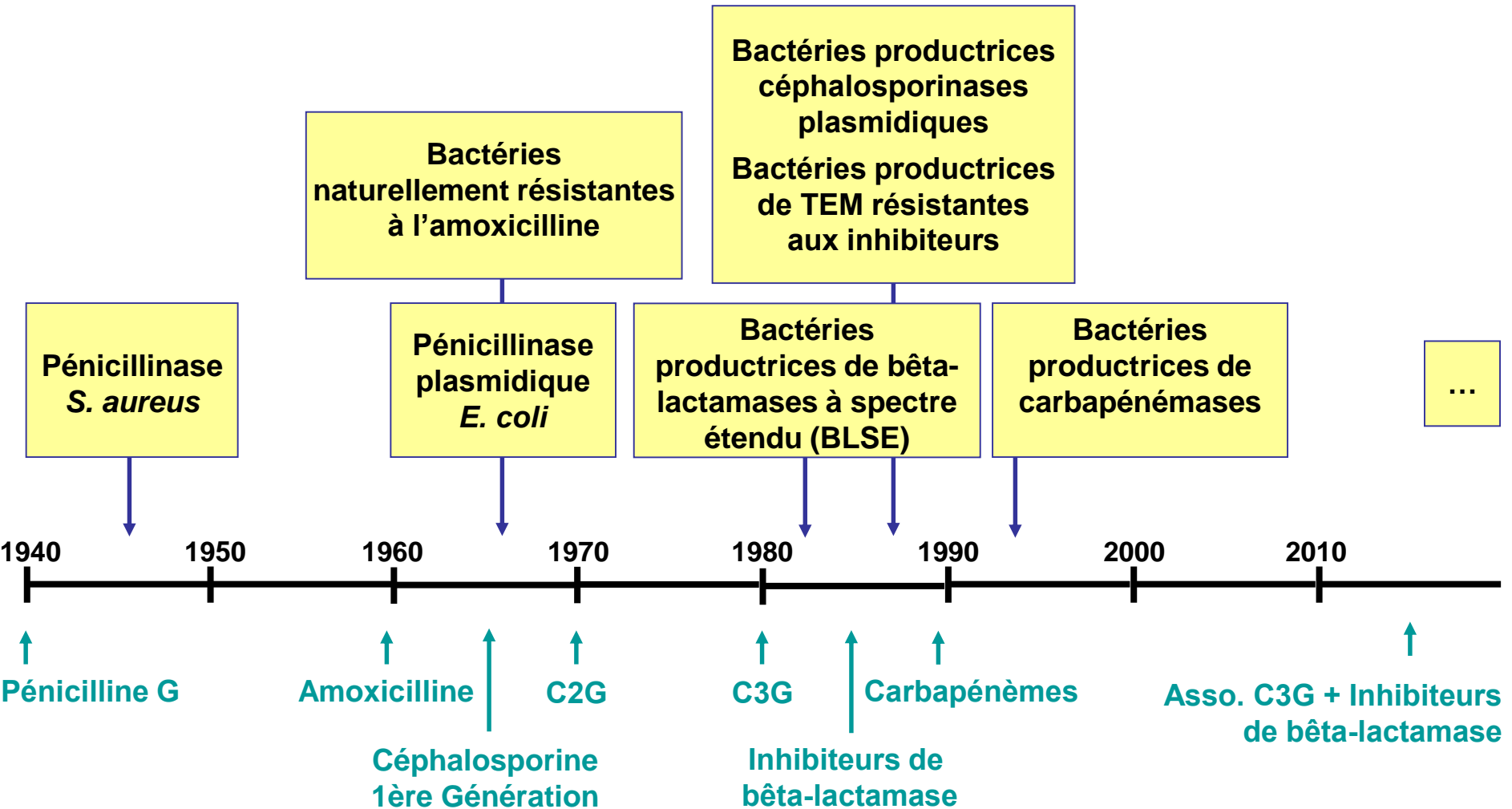
β -lactamines / β -lactamases

la course à l'armement



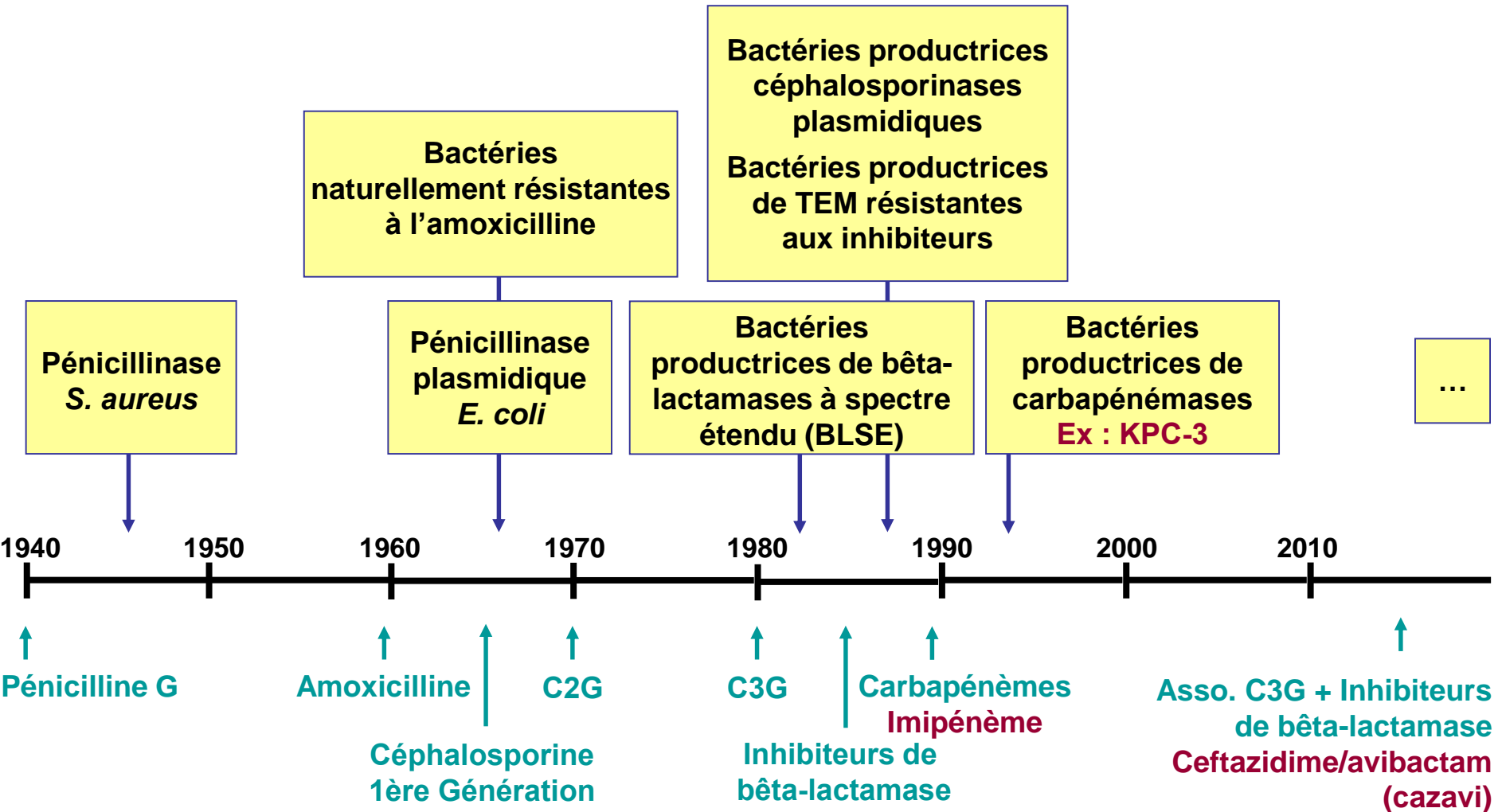
β -lactamines / β -lactamases

la course à l'armement

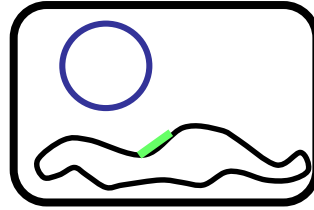


β -lactamines / β -lactamases

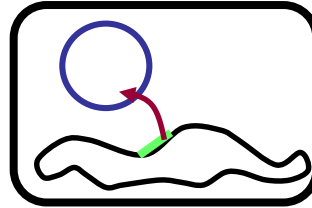
la course à l'armement



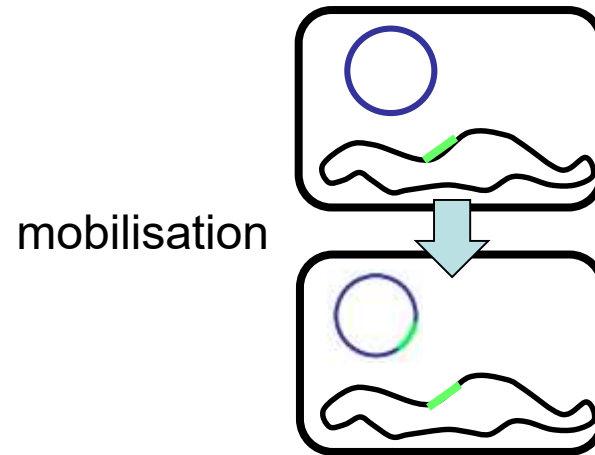
Diffusion et diversification des bêta-lactamases



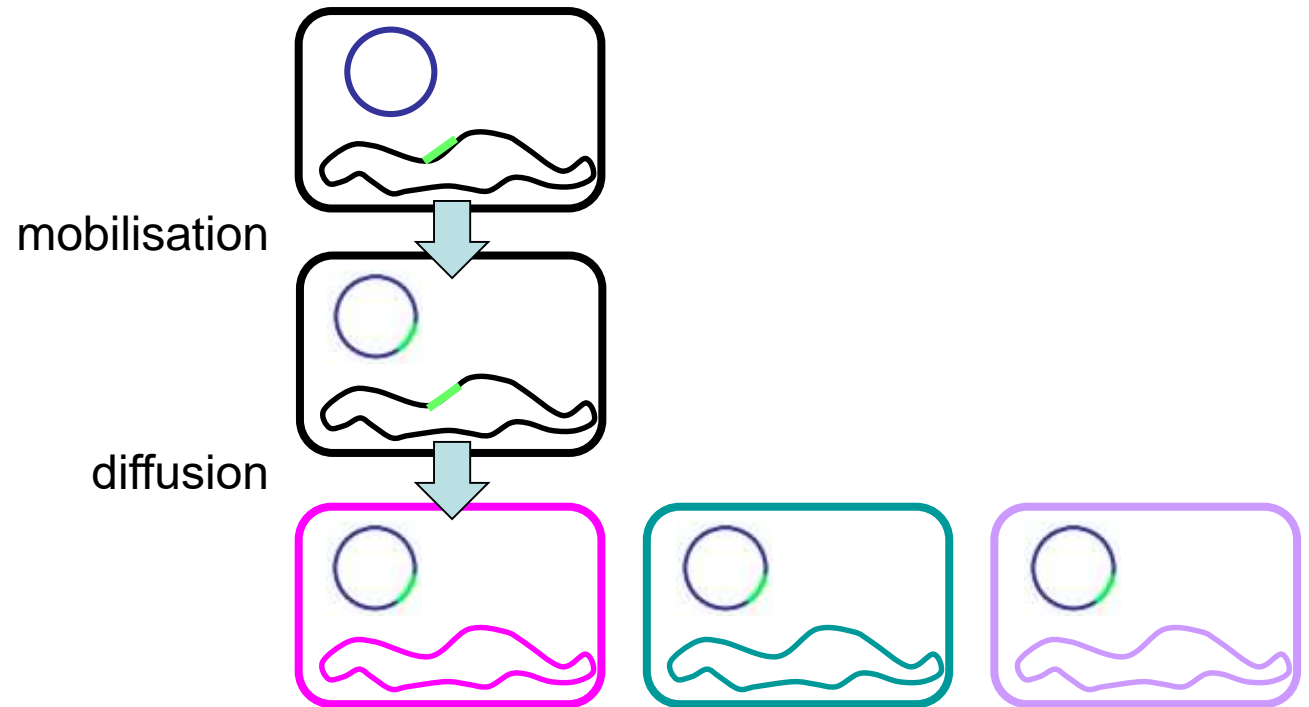
Diffusion et diversification des bêta-lactamases



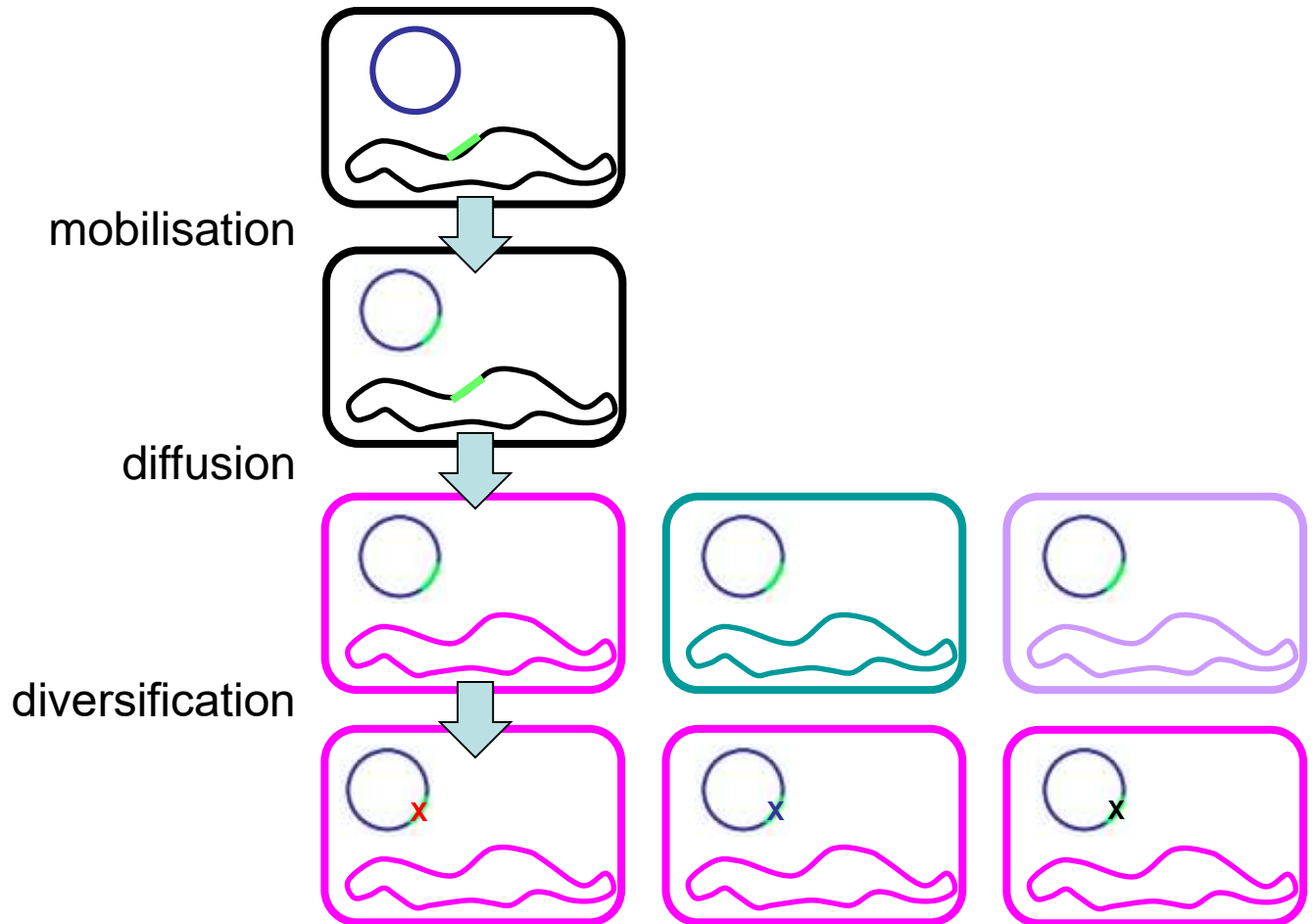
Diffusion et diversification des bêta-lactamases



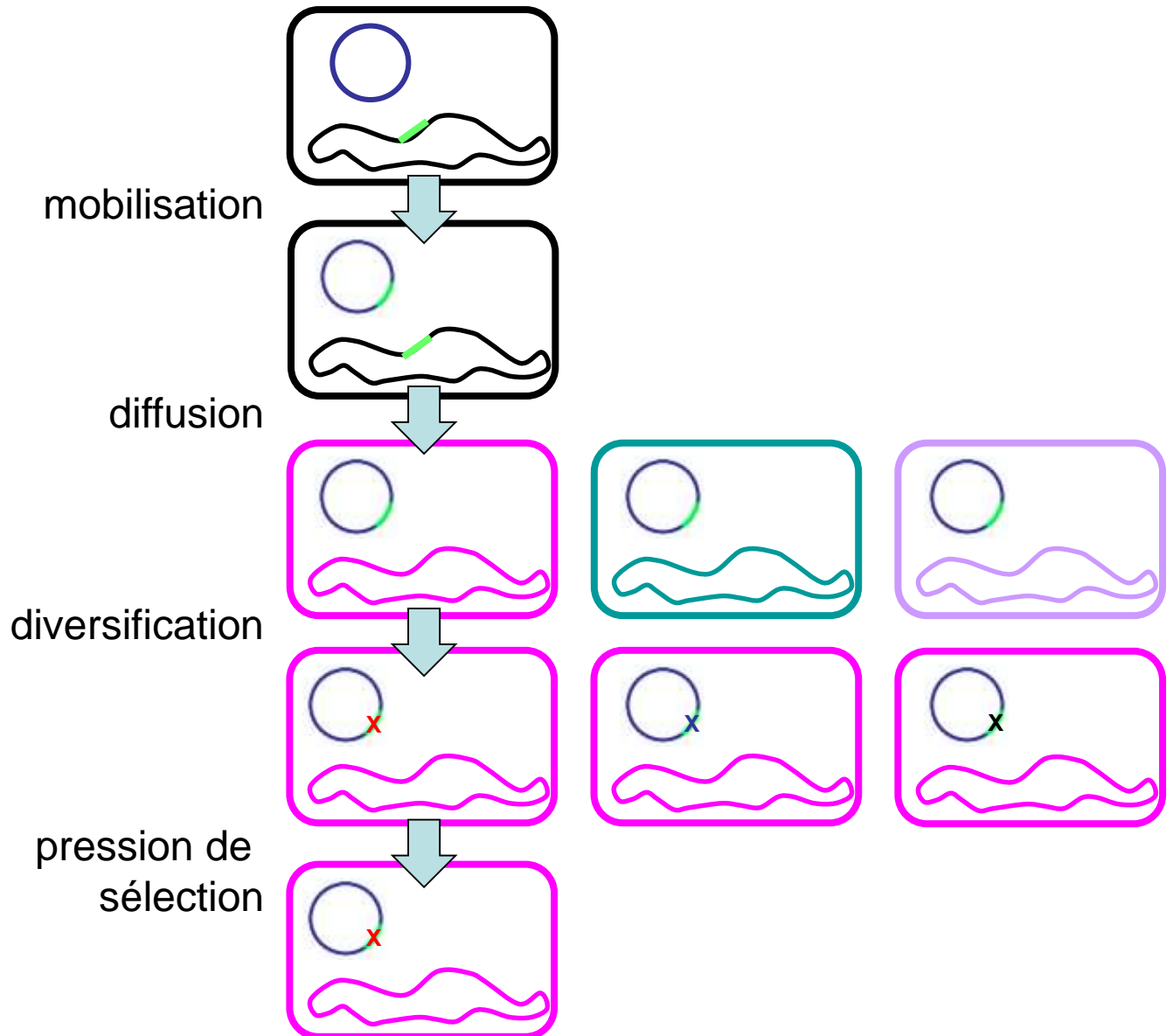
Diffusion et diversification des bêta-lactamases



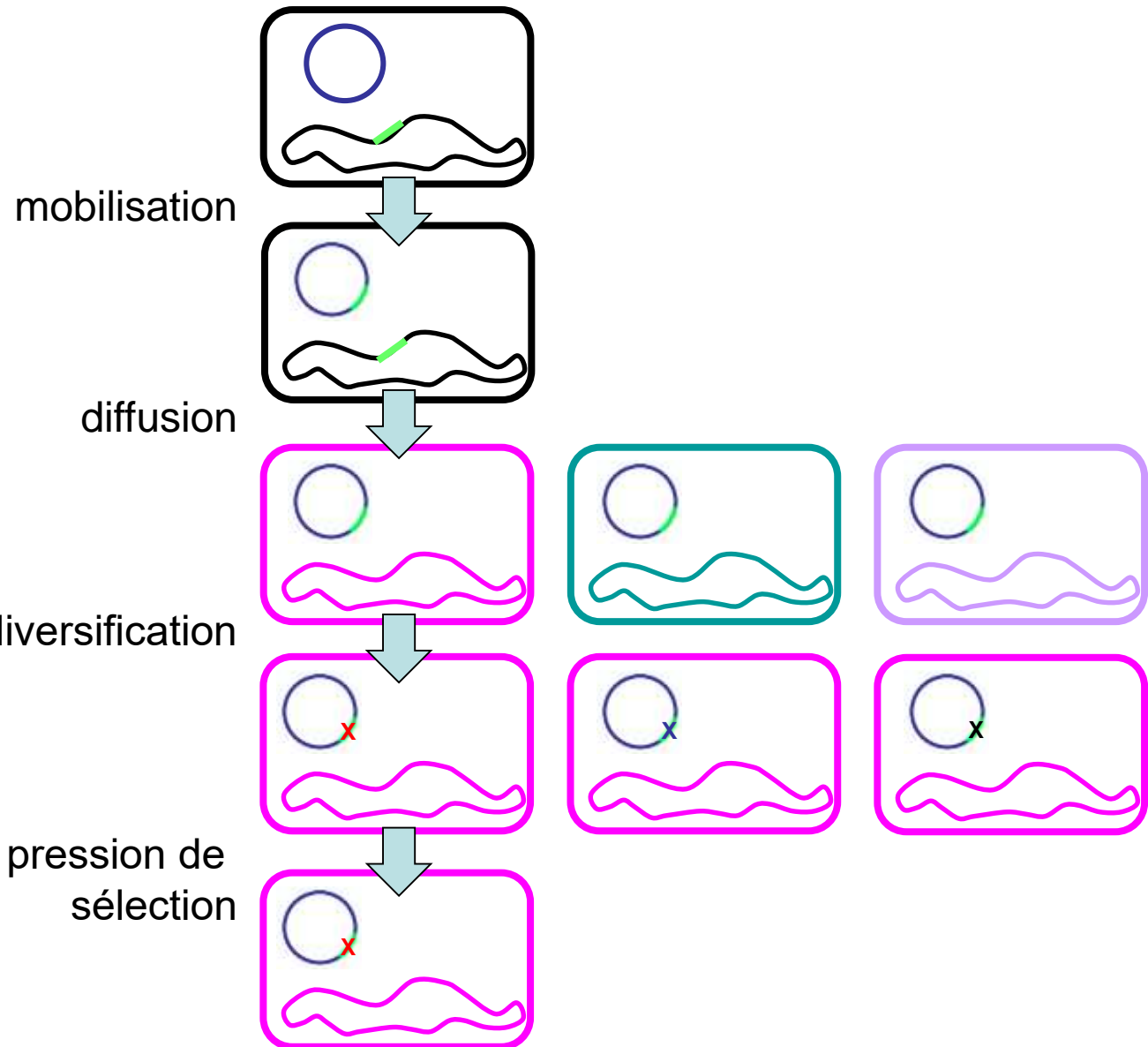
Diffusion et diversification des bêta-lactamases



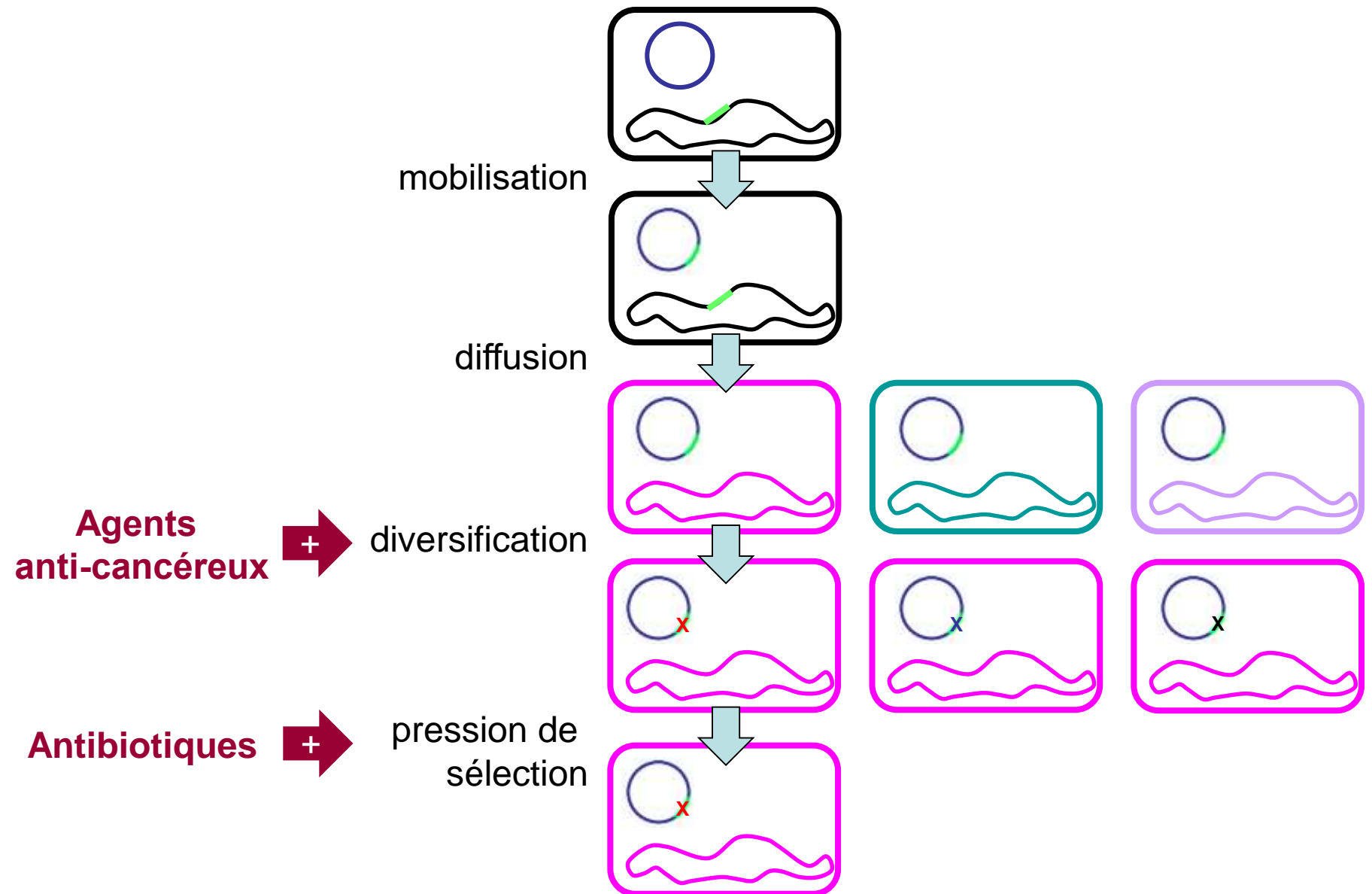
Diffusion et diversification des bêta-lactamases



Diffusion et diversification des bêta-lactamases



Diffusion et diversification des bêta-lactamases



Impact de chimiothérapie anticancéreuse sur la diversification de la carbapénémase KPC-3



E. coli KPC-3

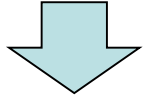
CAZAVI : S

Impact de chimiothérapie anticancéreuse sur la diversification de la carbapénémase KPC-3



E. coli KPC-3

CAZAVI : S



**Agents anti-cancéreux
CAZAVI**

Impact de chimiothérapie anticancéreuse sur la diversification de la carbapénémase KPC-3



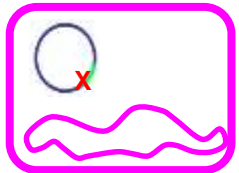
E. coli KPC-3

CAZAVI : S



Agents anti-cancéreux

CAZAVI



E. coli KPC-3*

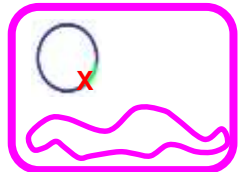
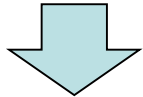
CAZAVI : R

Impact de chimiothérapie anticancéreuse sur la diversification de la carbapénémase KPC-3



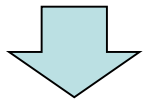
E. coli KPC-3

CAZAVI : S



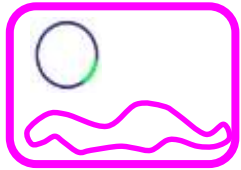
E. coli KPC-3*

CAZAVI : R



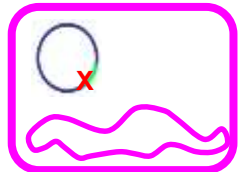
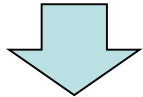
Séquençage et
caractérisation
phénotypique
de 40 mutants

Impact de chimiothérapie anticancéreuse sur la diversification de la carbapénémase KPC-3



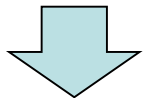
E. coli KPC-3

CAZAVI : S

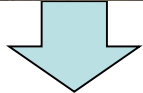


E. coli KPC-3*

CAZAVI : R

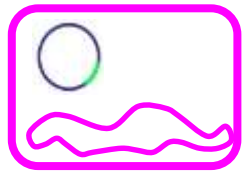


Séquençage et
caractérisation
phénotypique
de 40 mutants

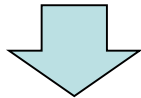


Caractérisation
enzymologique et
cristallographique
de 2 mutants

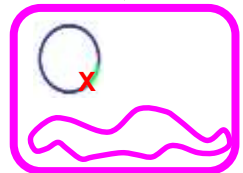
Impact de chimiothérapie anticancéreuse sur la diversification de la carbapénémase KPC-3



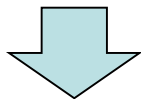
E. coli KPC-3
CAZAVI : S



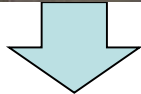
**Agents anti-cancéreux
CAZAVI**



E. coli KPC-3*
CAZAVI : R



Séquençage et
caractérisation
phénotypique
de 40 mutants



Caractérisation
enzymologique et
cristallographique
de 2 mutants



Olivier
Tenailon



André
Birgy

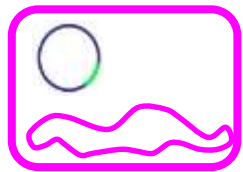


Claire
Hobson



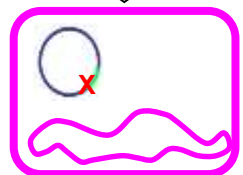
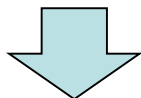
Université
de Paris

Impact de chimiothérapie anticancéreuse sur la diversification de la carbapénémase KPC-3



E. coli KPC-3

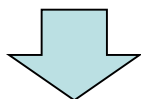
CAZAVI : S



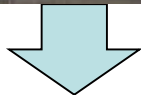
**Agents anti-cancéreux
CAZAVI**

E. coli KPC-3*

CAZAVI : R



Séquençage et
caractérisation
phénotypique
de 40 mutants



Caractérisation
enzymologique et
cristallographique
de 2 mutants



Olivier
Tenailon



André
Birgy



Claire
Hobson



Université
de Paris



Yves
Mechulam

Université
de Liège



Paulette
Charlier



**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION**



Prix de l'internat en pharmacie des Hôpitaux de Paris et sa région Prix René et André Fabre

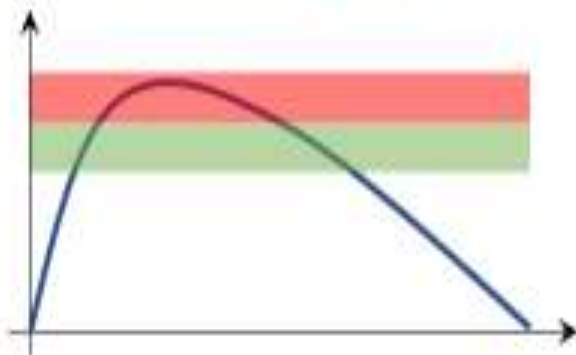
Marie ALLARD TRAVERS



« *Pharmacocinétique et Pharmacodynamie du Tacrolimus à libération prolongée chez le patient transplanté hépatique* »

Suivi thérapeutique pharmacologique : Applications en pharmaco-oncologie et en prévention du rejet de greffe

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique

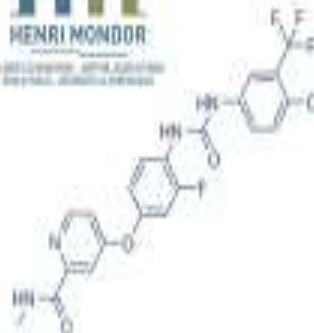


- Médicaments à **marge thérapeutique étroite**
- Suivi des **concentrations efficaces**
- Prévention des concentrations toxiques = **effets indésirables**

→ **Base pour un suivi personnalisé**

→ **Modélisation PK = prédiction et adaptations posologiques**

Développements analytiques en pharmaco-oncologie : Suivi des ITK



Henri Mondor

- Dosage multiparamétrique en LC-MS/MS
- **Première quantification du régorafénib et de ses métabolites**
- Quantification simultanée du sorafénib
- **Une seule série d'analyses pour les patients d'oncologie, d'hépatologie, de gastro-entérologie...**
- **Gain de temps, diminution des coûts**

Allard et al, J Pharma Biomed Anal, 2017

Cochin

- Dosage multiparamétrique en LC-MS/MS dans le traitement du cancer du poumon *napc*
- Quantification simultanée : **afatinib, erlotinib, osimertinib, crizotinib et nintedanib**
- **STP des patients du GH mais également de nombreux centres extérieurs**

Reix, Labat, Allard et al, J Pharma Biomed Anal, 2018

- Dosage en HPLC-UV de l'**olaparib** indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire

Allard et al, in preparation

Suivi thérapeutique pharmacologique : Applications en pharmaco-oncologie et en prévention du rejet de greffe

Tacrolimus et transplantation hépatique

- Inhibiteur de la calcineurine
- Forme à **libération immédiate** : Prograf®
- Forme à **libération prolongée** : Advagraf®
- Marge thérapeutique étroite
- Forte variabilité interindividuelle

→ STP recommandé

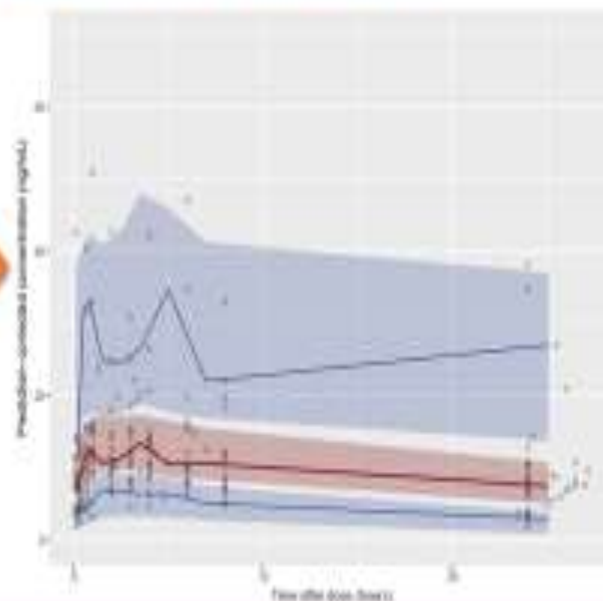
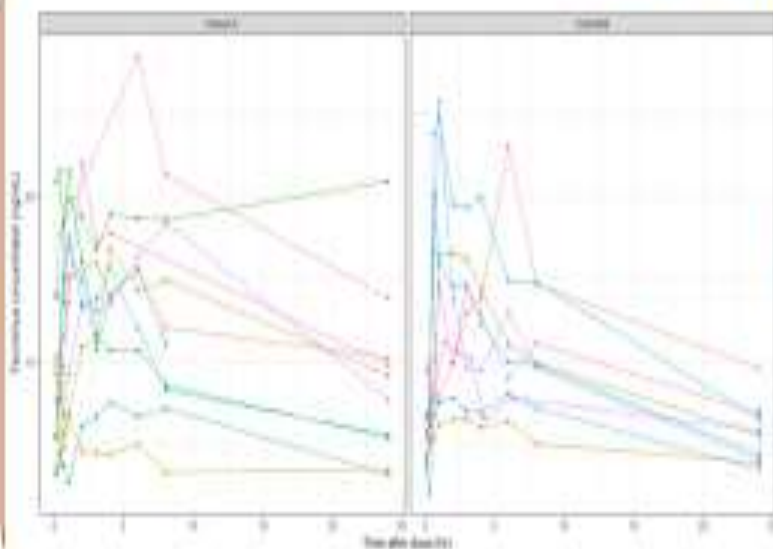
Etude CONVERSION

- Etude de la transition FLI / FLP après transplantation hépatique
- Exploration de la PK et établissement d'un modèle de population
- Etude de l'activité calcineurine dans les CSMP

Groupe A
(n=12)
Conversion à
J+7

Groupe B
(n=12)
Conversion à
J+90

Mise au point du modèle pharmacocinétique

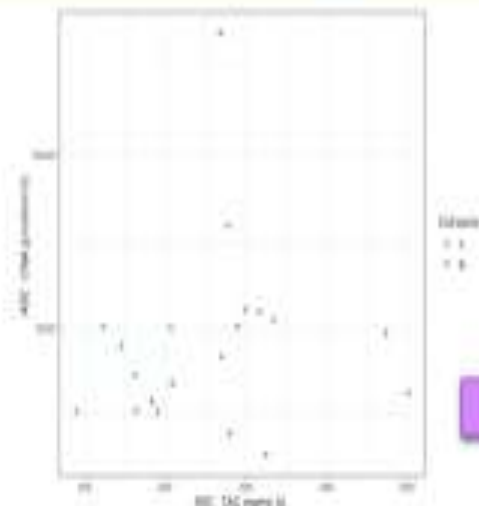


- Modèle bicompartimental
- Elimination linéaire
- Absorption retardée de premier ordre
- Deux compartiments de transit

Suivi thérapeutique pharmacologique : Applications en pharmaco-oncologie et en prévention du rejet de greffe

Mesure de l'activité calcineurine dans les CSMP

- Suivi de la déphosphorylation *in vitro*
- Quantification par HPLC



- Variabilité plus importante dans le groupe A que dans le groupe B
- Pas de relation entre activité calcineurine et ASC tacrolimus

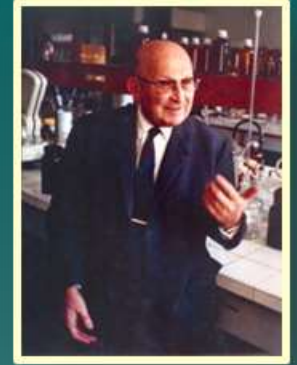


Le transition précoce Prograf -> Advagraf modifie l'activité inhibitrice calcineurine du tacrolimus sans en modifier sa pharmacocinétique

Blanchet et al, Anal Biochem. 2003

Conclusion

- STP : base du suivi personnalisé et individuel
- Développement analytique : étape indispensable du STP
- Modélisation PK : avenir d'une médecine personnalisée, pour prévenir la survenue d'effets indésirables et optimiser l'efficacité des traitements, pour chaque patient individuellement

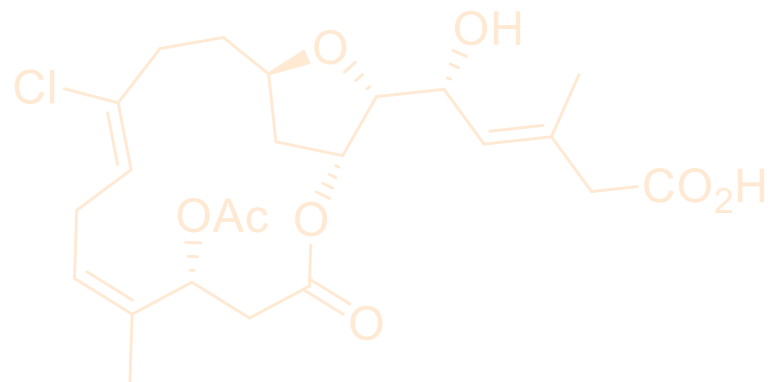
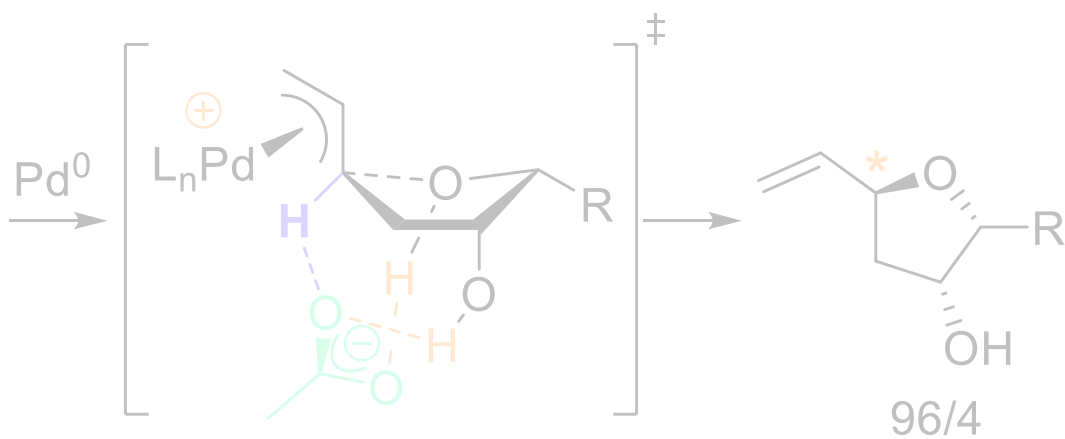


Michel Delalande

Emmanuel ROULLAND



« Récents progrès pour la synthèse de produits naturels thérapeutiques »



Synthèse Totale de Substances Naturelles

Rationalisation du Risque Stratégique

Innovations en Méthode de Synthèse

Etude des Mécanismes Réactionnels

Emmanuel ROULLAND

Académie Nationale de Pharmacie

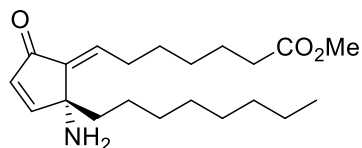
Paris, le 18 décembre 2019

La Synthèse Totale de Substances Naturelles Complexes

From a fundamental perspective, total synthesis is a barometer and proving ground for new methodologies and new strategies or ways of thinking.

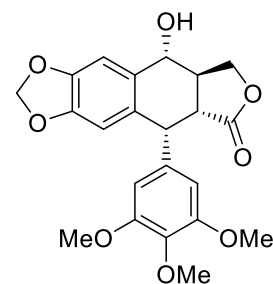
Natural Product Total Synthesis: As Exciting as Ever and Here To Stay
(editorial) P. S. Baran *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4751–4755

Alcaloïdes, Polycétides, Prostaglandines, Lignanes....



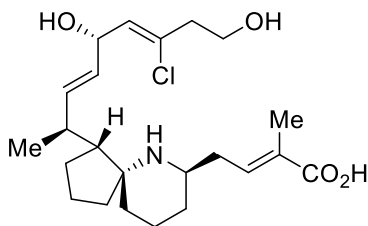
Analogues de prostaglandines

J. Org. Chem. **2002**, *67*, 4399-4406
Tetrahedron Lett. **2003**, *44*, 2579-2581
Tetrahedron Lett. **2003**, *44*, 4125-4128



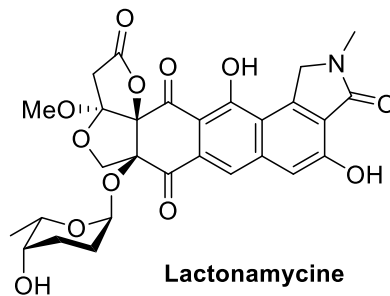
Podophyllotoxine

Tetrahedron Lett. **2000**, *41*, 6769-6773
Bioorg. Med. Chem. **2002**, *10*, 3463-3471



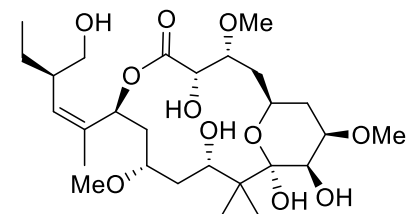
Acide pinnaïque

J. Org. Chem. **2005**, *70*, 4474-4477
Tetrahedron Lett. **2005**, *46*, 4065-4068



Lactonamycine

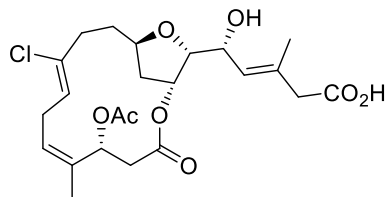
J. Org. Chem. **2006**, *71*, 8151-8158



(+)-Péloruside A

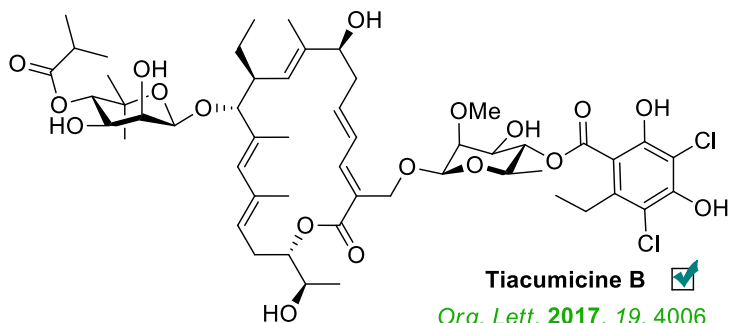
Org. Lett. **2005**, *7*, 2225-2228

La Synthèse Totale de Substances Naturelles Complexes



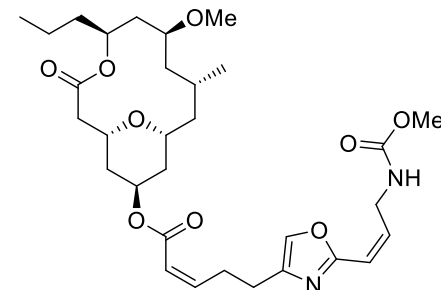
(+)-Oocydine A ✓

Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, *47*, 3765



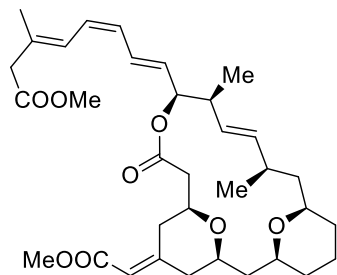
Tiacumicine B ✓

Org. Lett. **2017**, *19*, 4006
J. Org. Chem. **2018**, *83*, 921
Synthesis **2018**, *50*, 4189



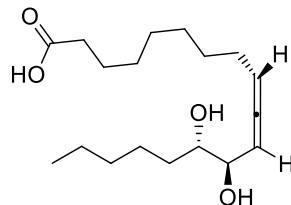
(+)-Néopeltolide ✓

Org. Lett. **2009**, *11*, 4700



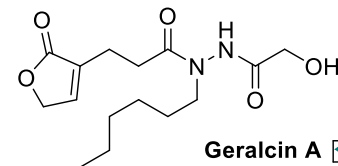
(-)-Exiguolide ✓

Org. Lett. **2010**, *12*, 744
J. Org. Chem. **2012**, *77*, 6728



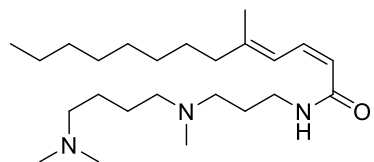
Puna'auic Acid ✓

Org. Lett. **2018**



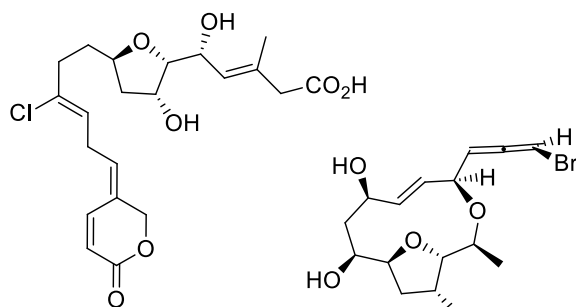
Geralcin A ✓

Tetrahedron Lett. **2013**, *54*, 5299



N-acyl spermidine ✓

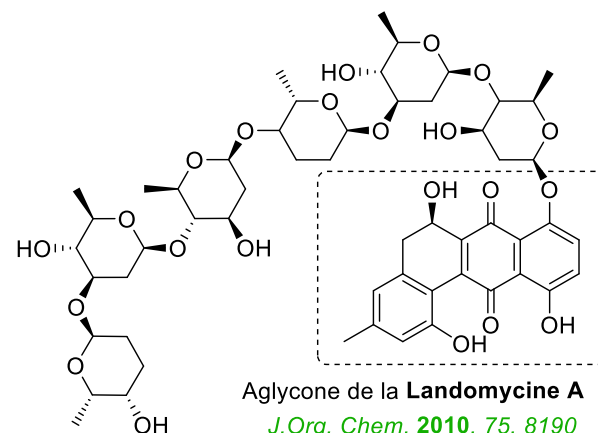
Chem. Eur. J. **2009**, *15*, 5793



Biselide E

(-)-Obtusallene III

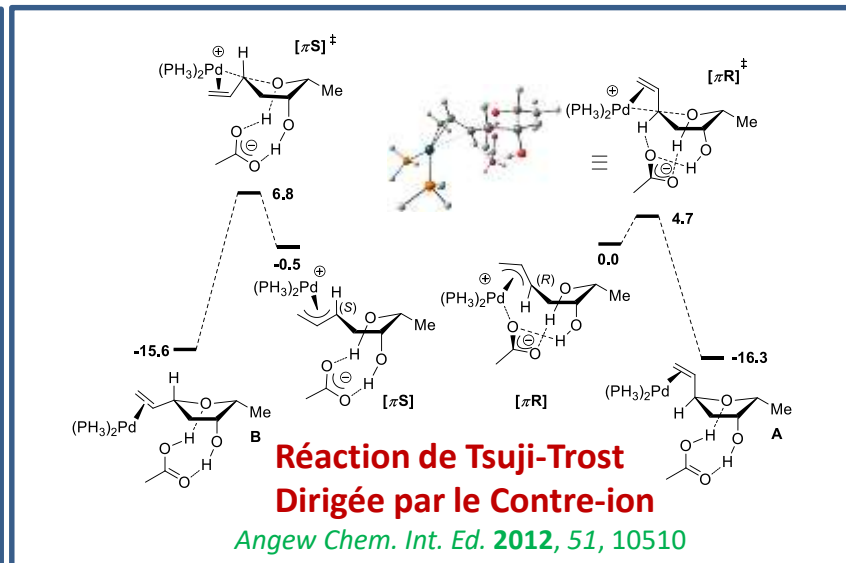
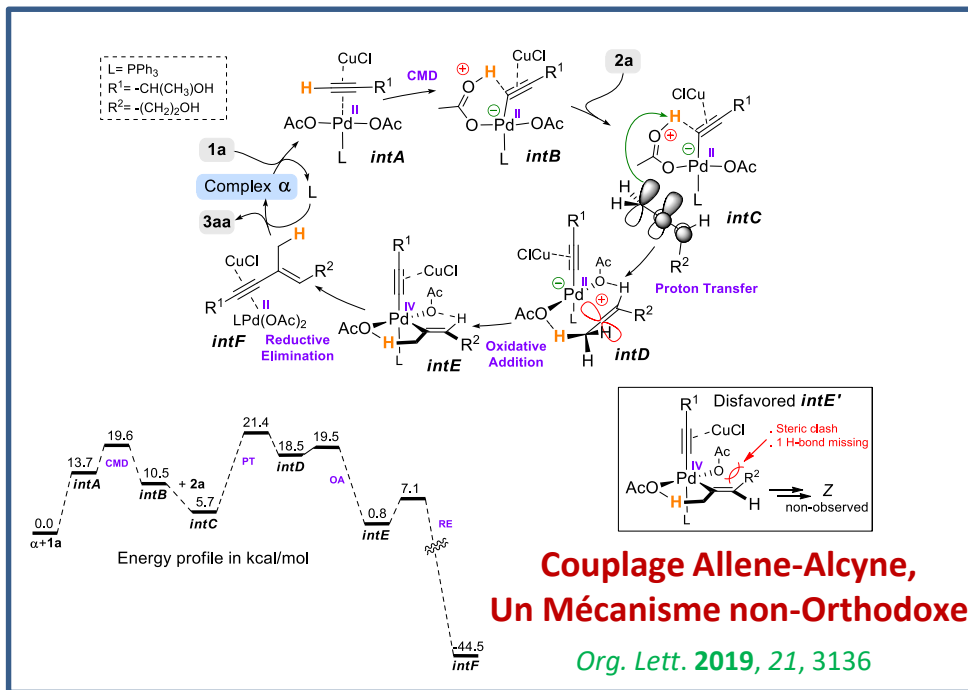
Angew Chem. Int. Ed. **2012**, *51*, 10510



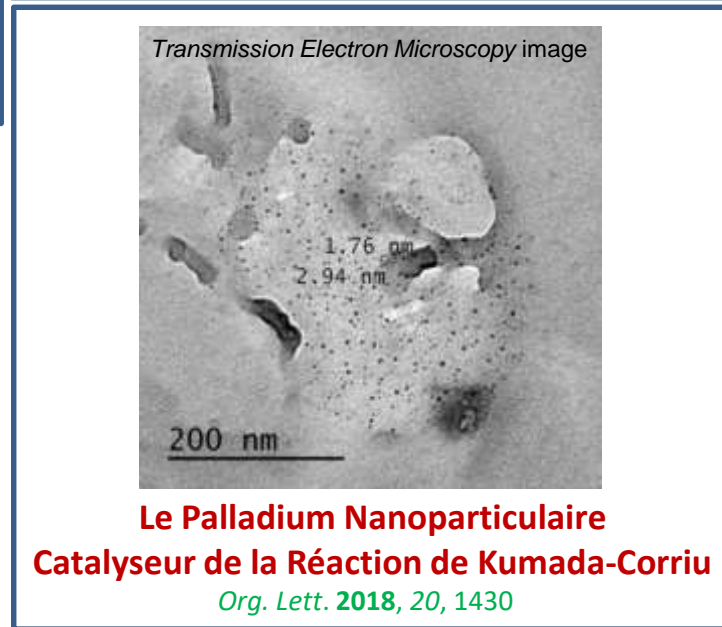
Aglycone de la **Landomycine A** ✓

J. Org. Chem. **2010**, *75*, 8190
Eur. J. Org. Chem. **2012**, 908

La Synthèse Totale, les Prises de Risque Stratégique, les Innovations Méthodologiques, et les Etudes des Mécanismes par DFT (*Density Functional Theory*)



Des découvertes fondamentales
faites à cause de la synthèse totale





Antilles - Guyane

Vincent CRUVEILHIER

1^{er} Prix



"Le déploiement de la pharmacie clinique au CHU de Martinique : difficultés et opportunités »

Prix de thèse Antilles/Guyane Académie nationale de Pharmacie



Vincent Cruveilhier – 18 décembre 2019

LE DEPLOIEMENT DE LA PHARMACIE CLINIQUE AU CHU DE MARTINIQUE : DIFFICULTES ET OPPORTUNITES

Objectif

Trouver les « **clés** » pour déployer la pharmacie clinique

Méthode

- **Etat des lieux de l'activité pharmaceutique 2016**
- **6 CHU**: Martinique, Guadeloupe, Réunion, Nîmes, Montpellier, Toulouse
- **Benchmark**
- **Extrapolation** du modèle de pharmacie clinique Nîmois

- **La pharmacie clinique dans les CHU DOM**
 - Niveau comparable, retard confirmé
 - 10% du pool pharmaceutique investit dans des activités de pharmacie clinique
 - Informatisation des prescriptions médicales : entre 0 et 15% des lits
- **Vérification des principales hypothèses expliquant le retard de sa mise en œuvre:**
 - Absence de filière internat « Antilles Guyane » pour les étudiants en pharmacie
 - Eloignement et isolement géographique = surconsommation de temps pharmacien
 - Approvisionnement des produits de santé
 - Logistique stock/distribution

- **INNOVATION** : Optimiser les moyens (robotique et informatisation)
- **SECURISATION** : Paramétrage informatique (appro ?), protocoliser, payer les fournisseurs
- **FORMATION** : Mise à niveau pharmaciens (Analyse pharmaceutique, CTM, ETP...), PPH?
- **REORGANISATION** :
 - Mutualiser les activités entre les 3 PUI
 - Désinvestissement : Achat? Ingénieur logisticien? Approvisionnement?
 - Transfert de tâches (PPH)
- **RECRUTEMENT** : Pharmaciens cliniciens, filière internat « Antilles Guyane »
- **RECHERCHE** : Participer à des projets de recherche (projet Med'Rec...), appels à projet (DGOS, ARS)
- **COMMUNICATION** :
 - Rencontre avec les équipes soignantes (EPP...)
 - Intégration au projet médical d'établissement
 - Se rendre indispensable

- Merci de votre attention -

Sya PASSARD

2^{ème} Prix ex-aequo



*« Prise en charge médicamenteuse de la personne
âgée en Guyane Française »*

Optimisation de la prise en charge médicamenteuse de la personne âgée en Guyane

Dr PASSARD Sya

18 décembre 2019 _

Prix de thèse Antilles – Guyane
Académie Nationale de Pharmacie



Contexte et Méthodologie de l'étude

- Contexte :
 - 263 000 habitants
 - Part des 60 ans: 7.9% (Versus 25.3% en France métropolitaine)
 - Peu de données publiées sur l'état de santé de la population guyanaise

Prise en charge médicamenteuse optimale



ENJEU MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE

- Objectifs:
 - Etat des lieux du profil de la population âgée en **Guyane**
 - Analyse des prescriptions médicamenteuses

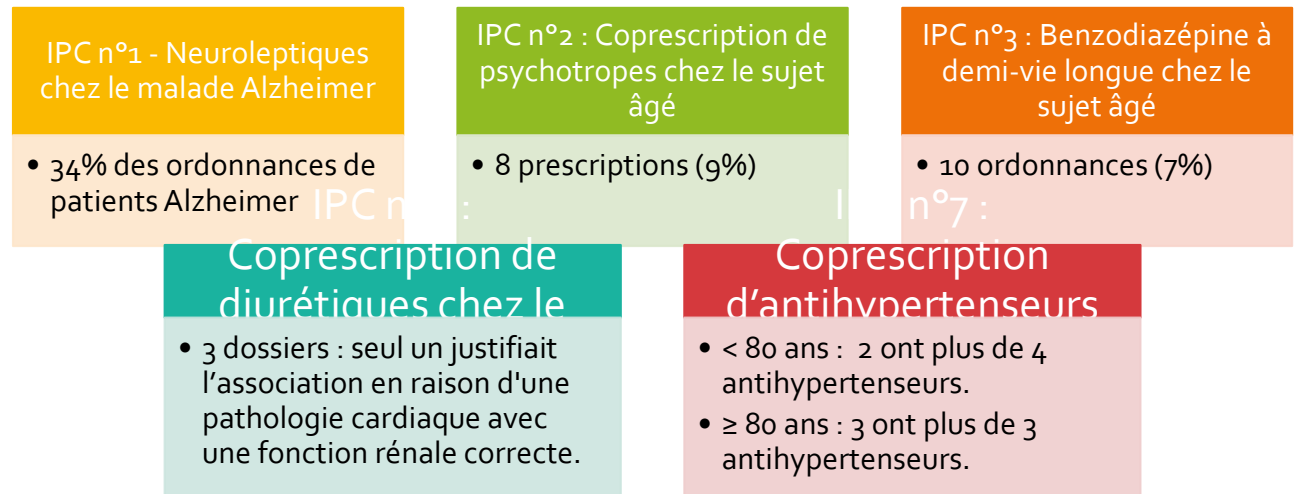


- Méthodologie :
 - 3 EHPAD
 - Critère d'inclusion :
 - Personne de plus 75 ans ou de plus de 65 ans polypathologique

Résultats

- Profil des personnes âgées de Guyane
- Analyse des prescriptions

- 157 patients :
 - 84 ans
 - 3 pathologies
 - 8 médicaments
- Classe ATC A Système digestif et métabolisme (25%) et N Système nerveux (24%)
- Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI): 37 ordonnances (23.6%)



Discussions et Conclusion



- **Guide d'aide à la prescription chez la personne âgée**

- Pathologies ciblées
- MPI
- Focus sur les IPP : 34 % des ordonnances
 - Nombreux effets indésirables au long cours et impliqués de nombreuses interactions médicamenteuses
- Focus sur les recommandations de la HAS
 - Rappel aux prescripteurs

GUIDE D'AIDE A LA
PRESCRIPTION CHEZ LA
PERSONNE AGEE



CENTRE HOSPITALIER
DE CAYENNE
ANDRÉE ROSEMON


- Prise de conscience de la problématique
- Analyse du rapport bénéfice / risque
- **Amélioration de la qualité et la sécurité des soins**

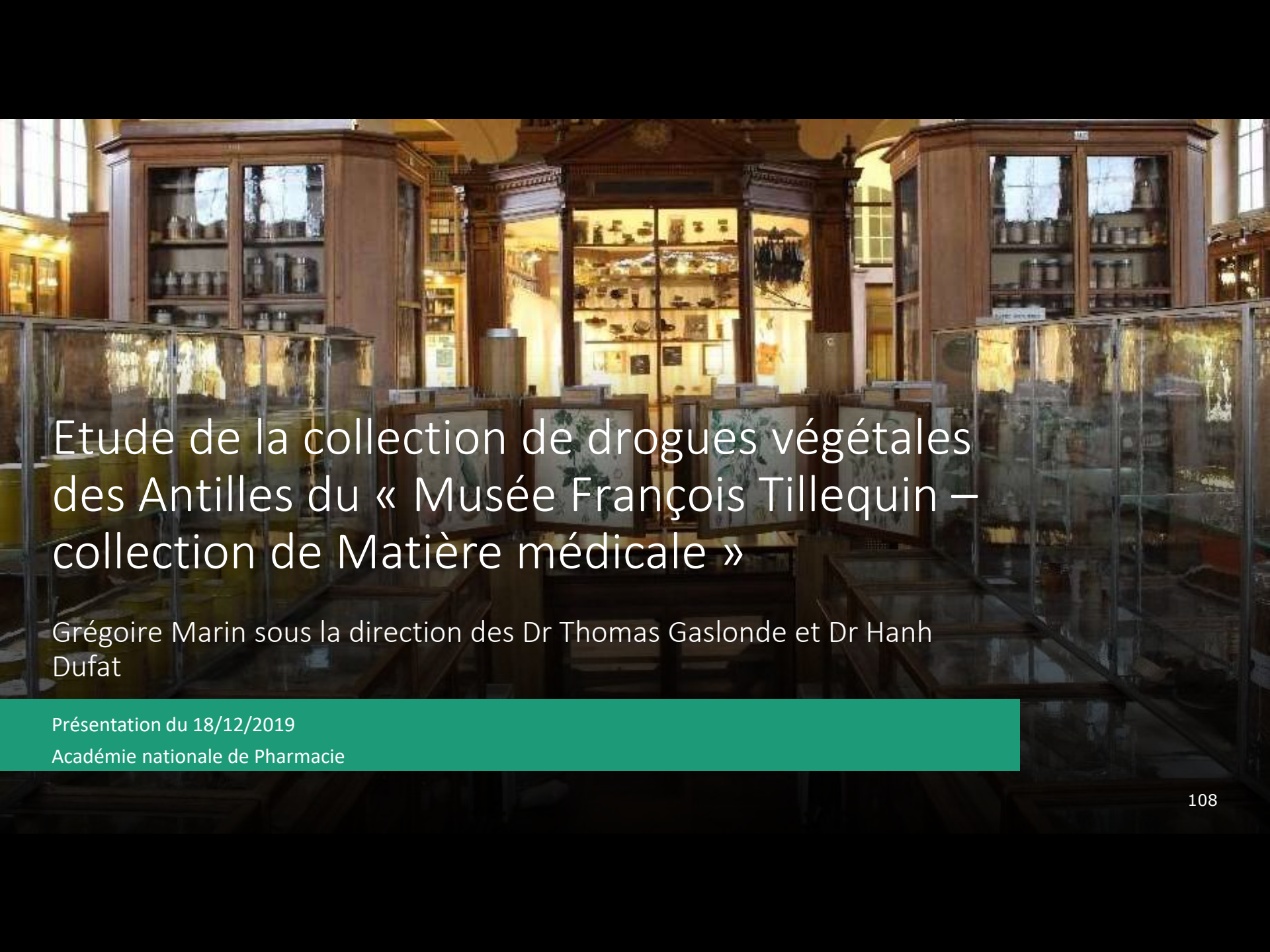


Grégoire MARIN

2^{ème} Prix ex-aequo



« Étude de la collection de drogues végétales des Antilles du Musée François Tillequin – collection de Matière médicale »



Etude de la collection de drogues végétales des Antilles du « Musée François Tillequin – collection de Matière médicale »

Grégoire Marin sous la direction des Dr Thomas Gaslonde et Dr Hanh Dufat

Présentation du 18/12/2019

Académie nationale de Pharmacie

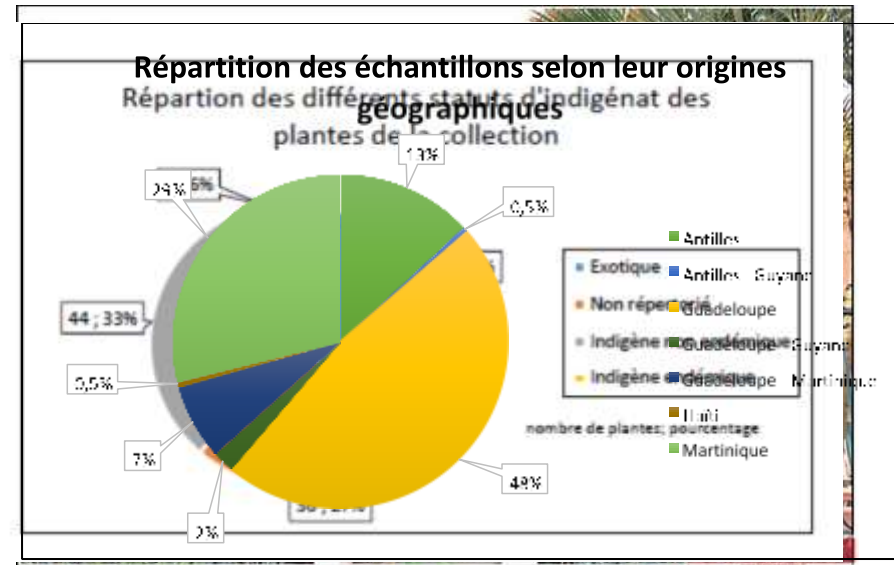


Contexte et 1ère étape

- Modernisation du musée : inventaire et valorisation des collections à travers différentes thèses
- Inventaire informatique et réfection de la collection :
194 drogues végétales

D'où viennent les drogues végétales de cette collection?

- Provenance géographique
 - Majoritairement de **Guadeloupe** ou **Martinique**
- Donation
 - 20 donateurs pour 43% de la collection
 - **L'Herminier** (naturaliste du roi, 1779-1833) et **Bocquillon** (pharmacien, 1856-1917)
- Histoire naturelle
 - Huit plantes **endémiques**
 - Quatre **espèces protégées**

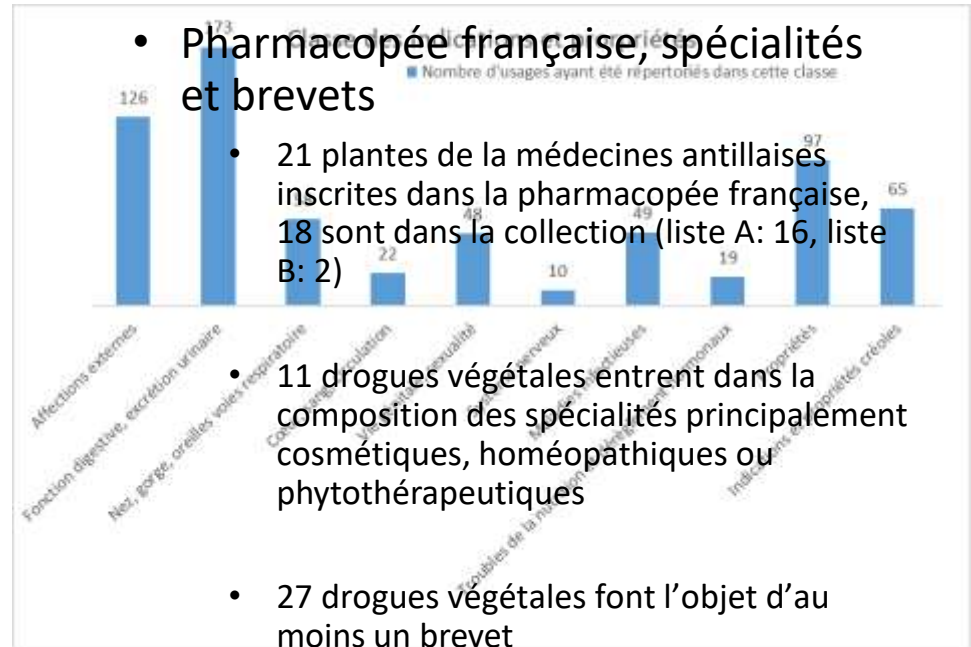


Quelle utilité et quelles utilisations de ses plantes?

- Médecine traditionnelle

- 70% de la collection possède un usage en médecine traditionnelle
- 125 usages différents répertoriés
- 13 drogues végétales inscrites à la pharmacopée caribéenne TRAMIL

- Pharmacopée française, spécialités et brevets



Merci de votre
attention



Bourses

SFPO



dotée par la Société Française de Pharmacie Oncologique

Laetitia FEDERICI



« Optimisation pharmacocinétique-pharmacodynamique d'un agent cytotoxique à visée cérébrale : évaluation préclinique à l'aide d'un modèle de gliome pédiatrique infiltrant du tronc cérébral »

OPTIMISATION PK-PD D'UN AGENT CYTOTOXIQUE A VISÉE CÉRÉBRALE

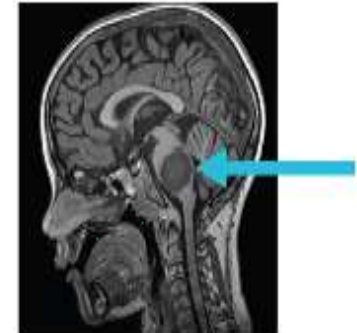
EVALUATION PRECLINIQUE A L'AIDE DU MODELE DE GLIOME PÉDIATRIQUE INFILTRANT DU TRONC CÉRÉBRAL

Laetitia Federici
Inserm UMR-S 1144

Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie -Pr LAPLANCHE J.-L.
Equipe 3 : Physiopathologie et cibles thérapeutiques de la barrière hémato-encéphalique -Pr DECLEVES X.
Sous la direction du Pr CISTERNINO S., Co-encadrant Dr AUVITY S.

Gliome Infiltrant du Tronc Cérébral

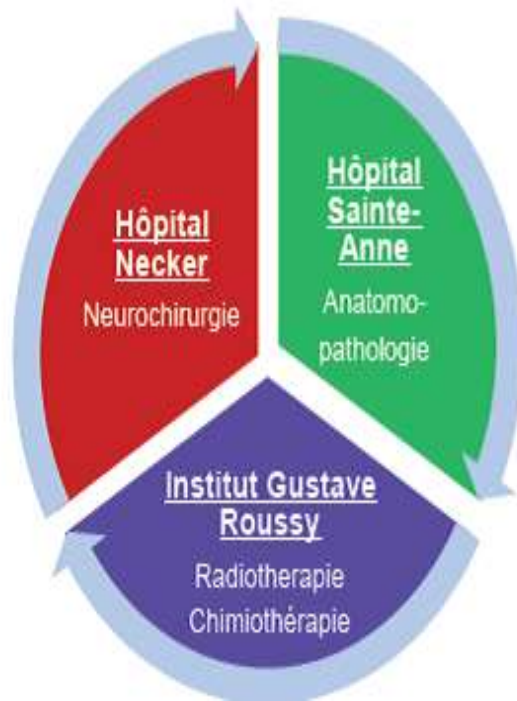
DIPG : *Diffuse Intrinsic Pontine Glioma*



- **Tumeur pédiatrique**
- **Pronostic sombre** Survie médiane 10 mois

- **Caractère infiltrant** des cellules tumorales
- Anatomie du pont

- Standard : radiothérapie palliative
- Traitements locaux **sans succès**



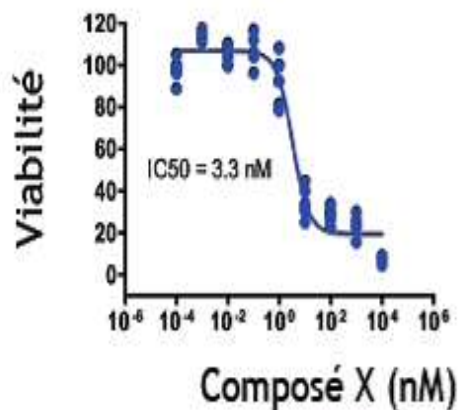
Chimiothérapie par voie systémique :

- Exposition globale du Système Nerveux Central (SNC)
- Problématique du passage à la **Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)**

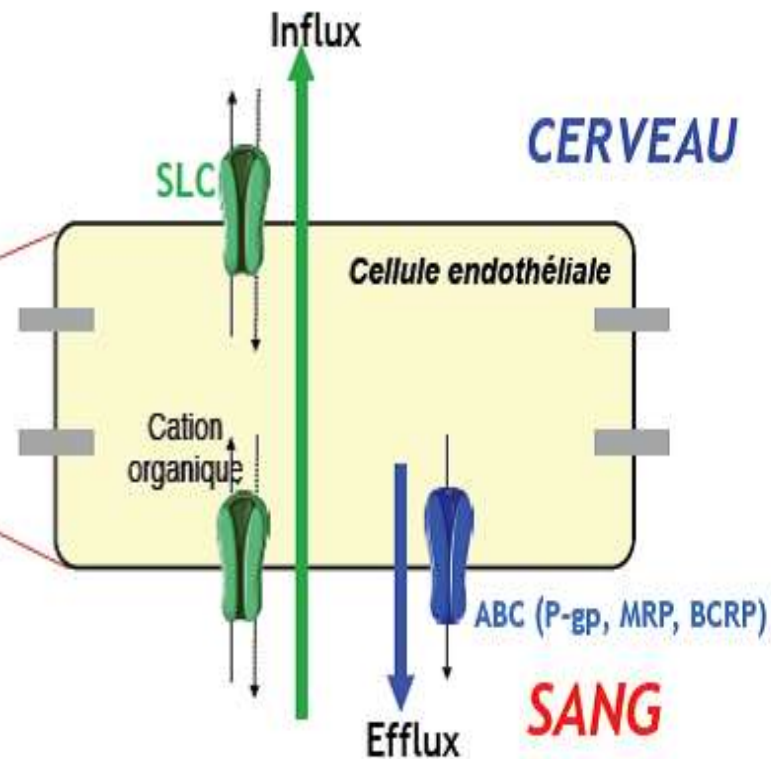
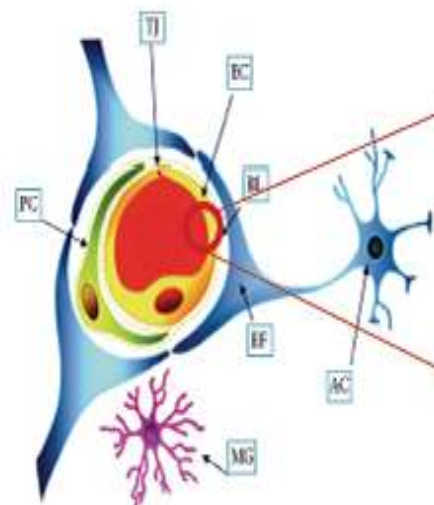
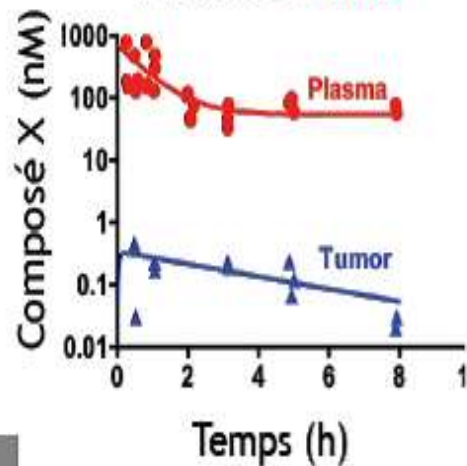


Cellules DIPG

Activité cytotoxique du composé X *in vitro*

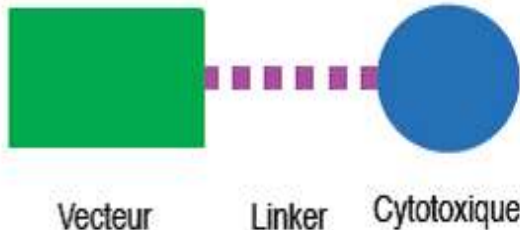


PK limitée *in vivo*



Pharmacophore
Activité cytotoxique

Target SLC + **Anti-target ABC**



Drug design *in silico*



Validation *in vitro*



Validation *in vivo*



Promouvoir l'influx SLC

Limiter l'efflux ABC

- Modélisation de l'interaction substrat-transporteur : approche *in silico* (3D QSAR FLAP)

Mesurer l'activité anti tumorale

Évaluer les paramètres PK des composés (5-10)

- Cytotoxicité
- Perméabilité
 - Influx SLC
 - Efflux ABC
- Stabilité métabolique

Preuve de concept de l'efficacité sur un modèle de xénogreffe orthotopique DIPG (1-3)

- Pharmacocinétique rat sain / DIPG
- Pharmacodynamique : activité anti tumorale
 - Invasif
 - Non invasif (microTEP)

Remerciements





Elie Bzoura



destinée à soutenir un projet de recherche fondamentale en cancérologie

Clémence DEMERLÉ



« Étude du couplage BTLA/HVEM dans le cancer du poumon »



Académie nationale
de Pharmacie



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

CRCM

Centre de Recherche
en Cancérologie de Marseille

Prix E. Bzoura – 18 Décembre 2019

Expression and Functions of BTLA-HVEM couple in lung cancer

Clémence Demerlé

2nd Year Ph.D

Director : Pr D. Olive

Immunity and Cancer Team, CRCM

Pharm.D. Biologist

Immunology Laboratory (Pr JL. Mège, APMH)



Major players in tumoral environment

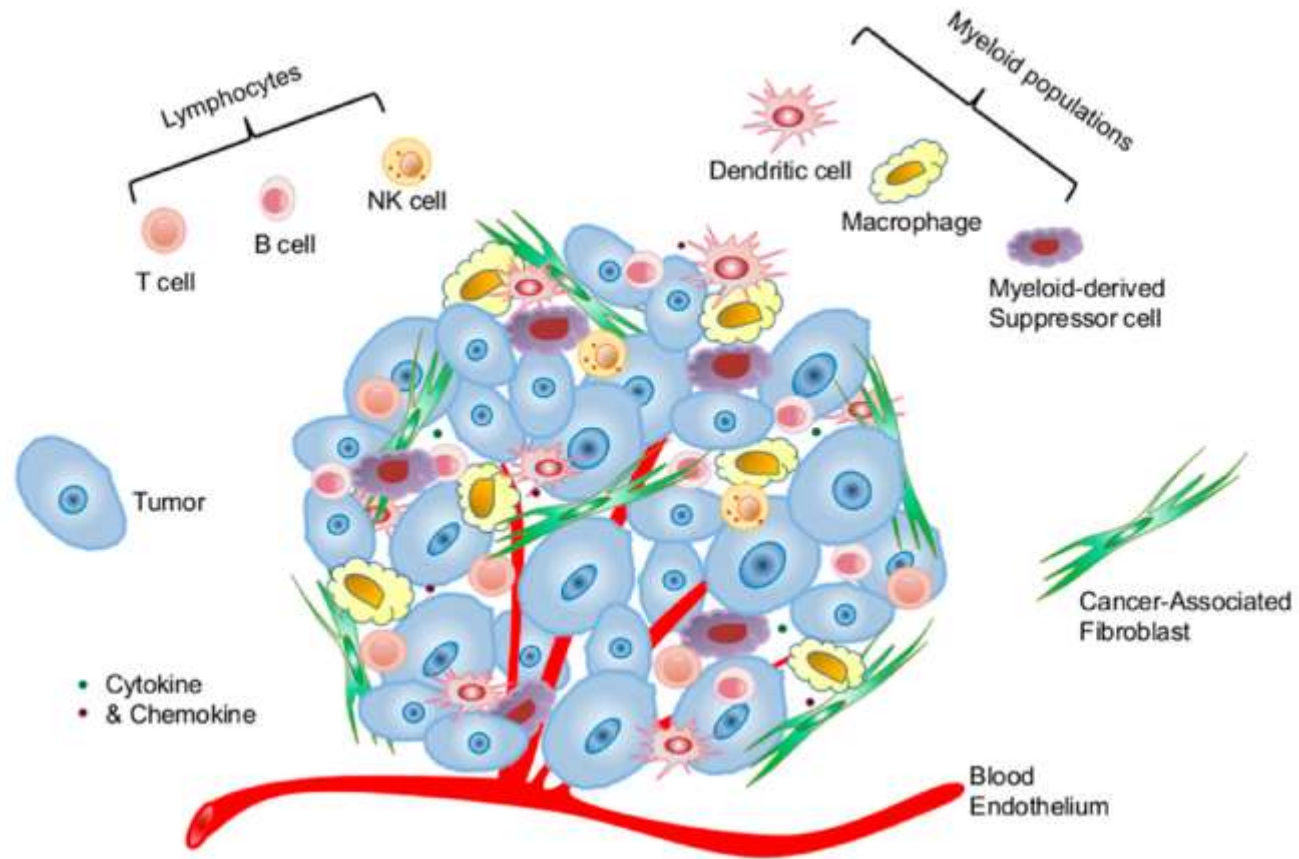
Immune Cells :

- Lymphoïd Cells
- Myeloïd Cells

Tumoral stroma

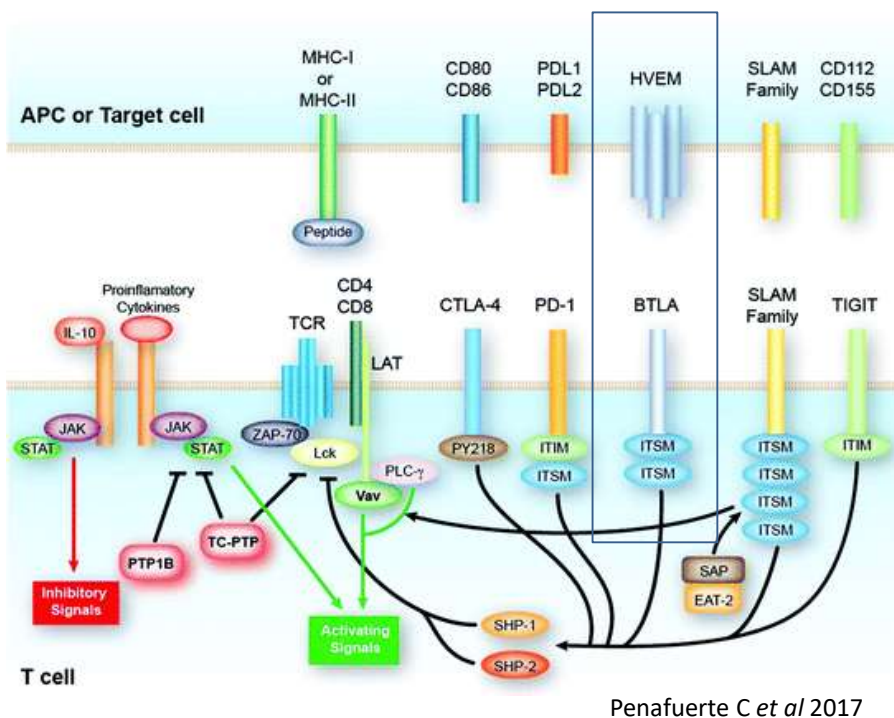
Multiple interactions :

- Soluble mediators
- Cell to cell contacts



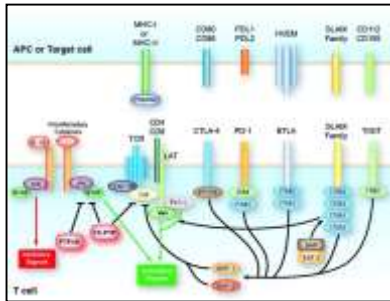
HVEM – BTLA Axis in lung cancer :

a promising candidate as immunotherapy target

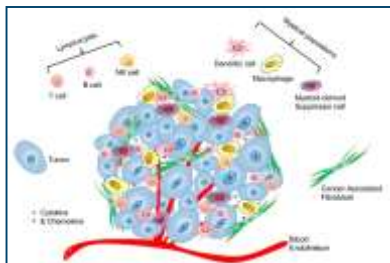


- **BTLA is a co-inhibitory receptor expressed by T and B cells**
- **BTLA shares similarities with PD-1 and CTLA-4 but seems to be associated with a terminal exhausted T state.**
- The immune checkpoint, **HVEM may contribute to immune escape** in non small cell lung cancer (NSCLC) lacking PD-L1 expression

Experimental Project



- **Part I : *In vitro* functional assays to test anti-BTLA or anti-HVEM antibodies.**



- **Part II : Characterize cellular environment in lung cancer biopsies by mass cytometry**



Aknowledgments



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE



Académie nationale
de Pharmacie

Equipe Immunité et Cancer Pr. D Olive, Dr. J Nunes
Plateforme d'immunomonitoring Pr. D Olive

Anne-Sophie Chrétien, Cyril Fauriat, Raynier Devillier,
Françoise Rey, Geoffrey Guittard, Esmâ Karkeni,
Clara Degos, Aude Le Roy
Bernadette Barbarat, Philippe Livrati,
Florence Orlanducci, Sylvaine Just-Landi, Sonia Pastor
Laurent Gorvel, Amira Ben Amara,
Nicolas Boucherit, Marie Sarah Rouvière
Berna Bou-Tayeh, Dounia Chraa, Stéphane Fattori
Florent Amatore, Philippe Rochigneux, Vladimir Laletin.

Equipes cliniques

APHM Pr. P. Thomas, Dr J. Chenesseau
Dr N. Malissen, Dr F. Amatore

IPC Pr N. Vey, Dr R. Devillier, Dr P. Rochigneux

Plateforme d'informatique intégrative
CRCM, Inserm U1068 Dr. S Granjeaud



CRCM

Centre de Recherche
en Cancérologie de Marseille



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

