



L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

NUMÉRO 63
Décembre 2022

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

éditorial



Pharmacie : réagir vite et fort

La pharmacie vit un tournant historique. Alors que leurs missions n'ont jamais été aussi larges dans tous les secteurs (officine, hôpital, biologie médicale et production industrielle), les pharmaciens ont de plus en plus de mal à exercer leur métier dans de bonnes conditions.

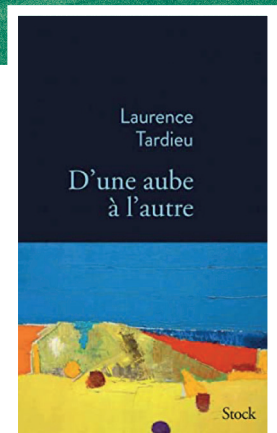
On assiste d'abord à une crise du recrutement dans les officines mais aussi chez les grossistes-répartiteurs, dans les hôpitaux, les laboratoires de biologie et dans l'industrie, une pénurie de compétences clés amenée à s'amplifier du fait d'un déficit historique d'étudiants en pharmacie. Cette dégradation affecte déjà le suivi des patients avec la financiarisation de la biologie médicale (médecins et pharmaciens), et aussi l'indisponibilité récurrente des traitements, alors que la logique de baisse de prix risque d'augmenter ces pénuries, voire d'aboutir au retrait du marché de médicaments indispensables, notamment injectables, plus onéreux à fabriquer. La crise sanitaire a brutalement révélé des années d'aveuglement. Il est urgent désormais de repenser la politique du médicament et, plus globalement, de la santé en France. Force a été de constater combien la recherche est asphyxiée par le manque de capacités d'investissement sur le territoire et les complexités administratives ; nous avons enfin compris, également, pourquoi, faute d'être valorisée, la production industrielle, insuffisante, pousse à la délocalisation.

Dès l'origine, l'Académie nationale de Pharmacie a joué son rôle d'alerte, d'information et de moteur en matière de santé publique comme, notamment, la mise en place de la vaccination par les pharmaciens. C'est désormais à l'échelle communautaire qu'il nous faut agir pour trouver des solutions partagées avec nos partenaires institutionnels en Europe tout en préservant notre souveraineté. Notre Académie y est engagée avec détermination.

Bruno BONNEMAIN,
Vice-Président

GRAND PRIX LITTÉRAIRE 2022 de l'Académie nationale de Pharmacie

« Le 17 mars 2020, alors que la France entre en guerre contre le Covid, nous sommes projetés dans un nouveau monde, aux urgences d'un hôpital pour enfants. » 58 jours de confinement, autrement.



maladies rares Un chantier encore immense !

Les maladies dites rares ne sont pas si rares... On en compte plus de 6 000 et on en découvre encore chaque jour. Surtout, sur les presque trois millions de Français concernés, seul un sur deux est enfin diagnostiqué après cinq ans d'errance en moyenne...

La France a été le premier pays d'Europe à faire de la lutte contre les maladies rares l'une de ses cinq priorités de santé publique avec la mise en place, dès 2004, d'un Plan National de Maladies Rares (PNMR) en prévoyant la labellisation de 131 Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) et de 500 Centres de Compétences (CC) afin de prendre en charge et de suivre les patients à proximité de leur domicile sur tout le territoire. Pourtant, à l'issue du troisième PNMR (2018-2022), le bilan reste notoirement insuffisant malgré les progrès notables obtenus grâce à l'activité des 240 associations de malades regroupées dans le cadre de l'Alliance Maladies Rares ainsi qu'à l'impulsion donnée au développement de la recherche et au financement des traitements par l'AFM Téléthon.

Faciliter le dépistage Depuis les années 1970, un dépistage néonatal est proposé gratuitement pour tous les nouveau-nés pour détecter le plus tôt possible certaines maladies rares mais graves, et, le cas échéant, débiter un traitement avant même l'apparition des symptômes. Toutefois, même si ce dépistage doit être élargi dès 2023, cela ne concernera toujours que treize maladies en France contre quarante en Italie ! Par ailleurs, si des progrès ont été faits pour améliorer l'information des parents, seule une meilleure intégration de la problématique maladie rare dans la formation des professionnels de santé (initiale et continue), leur permettrait de mieux « savoir y penser », ne serait-ce qu'en consultant le site Maladies Rares Info Service de l'Alliance (<https://www.maladiesraresinfo.org>).

Mieux coordonner les acteurs L'amélioration de la prise en charge passe d'abord par une meilleure coordination entre les professionnels de santé concernés, en particulier entre médecins et pharmaciens, souvent à l'origine de l'identification du problème. Mais, une fois le diagnostic établi, le patient est souvent confronté à une absence ou à un nombre limité de possibilités thérapeutiques, ce qui oblige à des prescriptions hors-AMM dont le remboursement ne se fait pas sans peine, ce qui pourrait être amélioré notamment dans le cadre de l'usage compassionnel.

Le pharmacien d'officine en première ligne C'est lui qui aide à orienter le malade, lui aussi qui fournit une information précise et adaptée sur le traitement prescrit et son utilisation, en particulier chez les enfants. En cas de prescription hors-AMM ou de difficultés d'approvisionnement, c'est lui qui gère la situation, de même qu'il recueille éventuellement la notification d'effets indésirables. Le pharmacien peut aussi intervenir directement en réalisant sur prescription des préparations magistrales.

À l'écoute des patients En consacrant, cette année, une partie de son débat public aux maladies rares, l'Académie nationale de Pharmacie a ouvert sa tribune aux associations pour leur permettre de mieux faire connaître ces « orphelines de la médecine », sensibiliser le public aux difficultés des malades et encourager tous les professionnels de santé, notamment les pharmaciens d'officine, à se coordonner pour répondre aux espoirs de ces patients de l'ombre afin de les aider à vivre au mieux le quotidien avec la maladie.

Yves JUILLET
Grand débat public Relations Pharmaciens-Patients, mercredi 12 octobre 2022,
« Maladies Rares »



https://www.acadpharm.org/seances/page.php?rb1=30&id_doc=6089

6^e section « One Health », une seule santé

Depuis le début des années 2000, ce concept est associé à la prise de conscience des liens étroits entre la santé humaine, celle des animaux et l'état écologique général, afin de promouvoir une approche globale, interdisciplinaire et intersectorielle, des enjeux sanitaires. C'est ainsi qu'en 2022, le COVARS a repris le flambeau du conseil scientifique Covid-19 en inscrivant ses missions dans cette approche élargie aux risques sanitaires liés aux agents infectieux atteignant l'Homme et l'animal, aux polluants environnementaux et alimentaires, et au changement climatique. Dès 2016, la région Île-de-France en avait fait un domaine d'intérêt majeur à l'échelle régionale et un programme de recherches lui est consacré au niveau européen jusqu'en 2023. Plusieurs disciplines-socles de One Health font partie des fondamentaux des pharmaciens dans une lecture transversale indispensable des problèmes sanitaires. Sans nous hasarder à résumer ce concept planétaire, nous en proposons ici trois éclairages complémentaires : une vision systémique et synthétique des interactions possibles entre l'Homme et son environnement ; le point de vue biologique avec l'émergence des zoonoses et leurs liens avec les relations Homme-Environnement. Enfin, l'impact chimique des activités humaines via l'action des pesticides sur la biodiversité.

Jean-Ulrich MULLOT et Isabelle MOMAS, animateurs de la 6^e section



Influence des activités humaines sur les écosystèmes

Il est urgent, notamment dans la perspective du changement climatique, d'avoir une vision globale, intégrée et systémique des interactions entre l'Homme, l'environnement et la santé, telle qu'elle commence à se concrétiser à travers des initiatives One Health.

Par ses activités, l'Homme perturbe la biosphère et les écosystèmes. Ces perturbations provoquent des dysfonctionnements écologiques susceptibles de retentir sur la santé humaine, soit directement par leur morbidité ou leur létalité, soit indirectement en réduisant la quantité de nourriture. Sur la base des mécanismes écologiques en cause, il est proposé trois grandes catégories de maladies environnementales : celles liées à l'introduction de xénobiotiques dans le réseau trophique, celles induites par un dérèglement des cycles biogéochimiques naturels, et celles associées à l'altération de la biodiversité.

Introduction de xénobiotiques dans le réseau trophique

À l'échelle d'un écosystème, l'ensemble des chaînes alimentaires reliant producteurs, consommateurs et décomposeurs forment le « réseau trophique ». Quand un contaminant non biodégradable introduit dans l'environnement est assimilé par une plante, il entre dans la chaîne alimentaire et va y être progressivement transféré, sa concentration tissulaire augmentant et ce, d'autant plus que la chaîne est longue : c'est le principe de l'accumulation biologique ou « bioaccumulation » puis de la « bioamplification ». Si ce contaminant présente une toxicité dose-dépendante, l'effet toxique en bout de chaîne peut être accru. Nombreux sont les exemples de xénobiotiques incorporés dans le réseau trophique, soit directement, soit indirectement : médicaments administrés à l'homme ou aux animaux domestiques (carbamazépine, diclofénac), pesticides épandus dans les champs et les élevages (le DDT est un cas d'école mais, plus récemment, on peut citer le chlordécone), polluants d'origine surtout industrielle comme les PCB ou les dioxines. Bien que d'origine naturelle, on peut également citer l'accumulation dans le réseau trophique des éléments-traces métalliques (Pb, Cd).

Dérèglement des cycles biogéochimiques

Le réseau trophique permet le transfert de matière du monde inorganique vers le monde vivant, puis d'un être vivant à l'autre, puis du monde vivant au monde inorganique : c'est le principe des cycles dits « biogéochimiques » au cours desquels plus de 25 éléments constituant la matière vivante, comme le carbone, l'oxygène, l'azote, le soufre ou le phosphore passent du milieu organique vivant (bio) au milieu minéral inerte (géo) grâce à des réactions (chimiques). Certaines activités humaines perturbent ces cycles, voire en créent de nouveaux, complètement artificiels, par l'introduction dans l'environnement d'éléments synthétiques (par exemple les chlorofluorocarbones/CFC impliqués dans la destruction de la couche d'ozone stratosphérique, destruction associée à un risque accru de cancers cutanés). Le plus connu des cycles est sans conteste celui du carbone, dont la perturbation par le relargage dans un temps court de grandes quantités de CO₂ est à l'origine de l'« effet de serre » et des dérèglements climatiques que l'on connaît (fig. 1).

Les conséquences sanitaires sont multiples : morbidité liée aux événements météorologiques extrêmes, extension de l'aire de répartition de maladies infectieuses, famines, etc. Les autres cycles ne sont pas épargnés : celui de l'oxygène, avec la pollution de la basse atmosphère par l'ozone ; celui de l'azote qui interagit avec celui du phosphore pour provoquer une eutrophisation des sols et des eaux par apport excessif de nutriments (les algues dans les « marées vertes », par exemple), ou celui du soufre pour contribuer aux « pluies acides ».

Altérations de la biodiversité

L'évolution des espèces, combinée avec celle des continents et des climats, a façonné la biodiversité dans une biosphère où chaque espèce a construit sa niche écologique. À bien des égards, la biodiversité est une véritable assurance « santé ». Son érosion nous prive d'aliments et de médicaments potentiels, mais elle peut aussi réduire la résilience des écosystèmes et favoriser l'émergence de maladies. En exerçant une pression de sélection, ceci peut conduire en retour à la résistance de maladies à certains de nos médicaments. Le phénomène des invasions biologiques d'espèces exotiques introduites par l'homme contribue fortement à l'érosion de la biodiversité mais peut aussi avoir des effets sanitaires directs, en particulier lorsque les espèces invasives sont des réservoirs (rat) ou des vecteurs (moustique tigre) de maladies infectieuses, des animaux venimeux (frelon asiatique) ou des plantes allergisantes (ambrosie). Guillaume DECOCQ

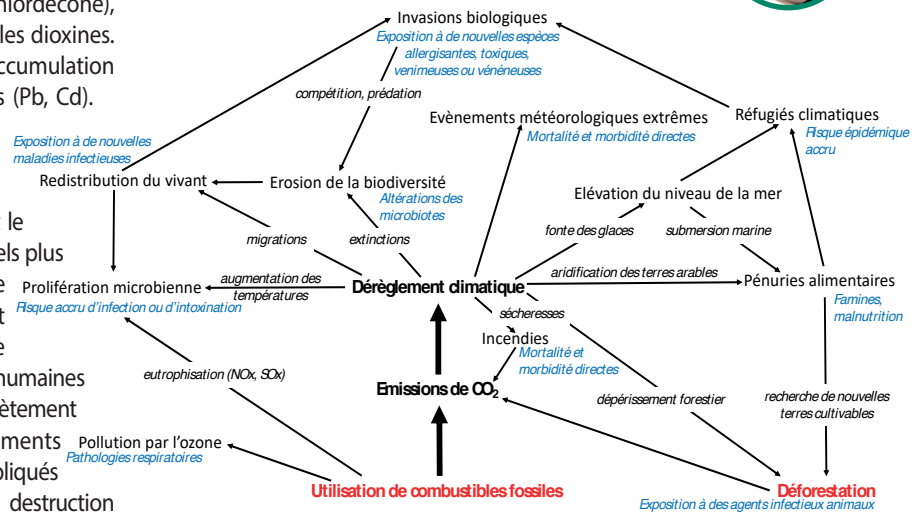


Fig 1. Perspective du changement climatique. Conséquences écologiques et sanitaires des émissions de CO₂. Principal gaz à effet de serre, le surplus de CO₂ provient d'activités humaines (en rouge). Via différents mécanismes (flèches noires), il s'ensuit des effets écologiques en cascade (en noir), associés à des conséquences sanitaires (en bleu).

Émergence des zoonoses

60 % des infections humaines sont des zoonoses, à savoir des maladies infectieuses d'origine animale où un agent potentiellement pathogène issu d'un réservoir animal ou d'un animal intermédiaire est transmis à l'Homme ou vice-versa.

Les trois quarts des infections émergentes (Ébola, Zika, Nipah) et presque toutes les pandémies récentes (Influenza, SIDA, COVID-19) sont des zoonoses. Certaines, comme la rougeole, ont une origine animale ancienne souvent méconnue, issue d'un virus à l'origine d'une peste bovine éradiquée depuis des siècles. Selon les conditions socio-économiques et géographiques, leur répartition varie. Ainsi, en 2020, dans l'Union européenne, les campylobactérioses et salmonelloses, liées à des contaminations alimentaires, prédominaient, tandis qu'en 2018, aux États-Unis, les gripes aviaires et les salmonelloses étaient en tête des zoonoses prioritaires. Les 40 % des infections restantes, comme la varicelle, coexistent avec l'Homme depuis l'origine ou sont provoquées par des microorganismes hydrotelluriques (choléra, légionellose). Certains cancers, enfin, sont associés à des virus (HBV, HCV, HPV, EBV) ou des bactéries (*Helicobacter pylori*).

Plus de facteurs d'émergence

Depuis 50 ans, les zoonoses se sont davantage diversifiées et les épidémies sont plus largement dispersées sur la planète. Les conditions ont été réunies, en effet, pour favoriser leur diffusion : la population mondiale a plus que doublé avec une extension de l'urbanisation, l'exploitation intense des ressources naturelles dont les forêts, la diminution de la biodiversité, l'augmentation des élevages d'animaux, la prolifération des

rongeurs et des moustiques par carence de gestion des déchets, l'intensification des transports de biens et de personnes dans un espace fini. À cela s'ajoutent les effets du changement climatique qui modifient les aires de répartition des êtres vivants. Autant de conditions propices à la multiplication des interactions et à la diffusion de pathogènes entre la faune sauvage, les animaux domestiques et de compagnie et l'Homme. Le mouvement s'est accéléré ces vingt dernières années avec la propagation du SRAS, de Mers-Cov, Zika et Ébola et de deux pandémies intenses dues à la grippe A (H₁N₁) en 2009 et à la COVID-19 en 2020, avant l'émergence, en 2022, de la variole du singe, une zoonose tropicale devenue zoonotique en sortant de son aire géographique habituelle.

Une réponse mieux adaptée

Une amélioration des techniques microbiologiques et des protocoles épidémiologiques contribue parallèlement à une meilleure connaissance de leur diffusion, dans une nouvelle approche intégrée dont témoigne, par exemple, la transformation en 2021 de l'ANRS en ANRS/Maladies infectieuses émergentes avec pour mission de coordonner la recherche et de préparer la réponse aux enjeux scientifiques posés par les maladies émergentes.



Sylvie DUBROU

Pesticides et biodiversité : que sait-on ?

Tous les groupes animaux et végétaux n'ont pas été évalués (environ 50 % des espèces n'auraient pas encore été étudiées). Pour ceux évalués, 25 % des espèces sont menacées d'extinction, avec un déclin de l'aire de distribution, de la taille des populations et des communautés biologiques qui se ressemblent de plus en plus.

Chez les invertébrés, 41 % des espèces sont en déclin et 31 % sont menacées d'extinction, avec une perte de l'ordre de 1 % par an et une diminution de leur biomasse de 40 % à 70 % depuis une trentaine d'années. 84 % des vertébrés d'eau douce, 40 % des vertébrés terrestres et près de 33 % des vertébrés marins sont menacés. La biodiversité bactérienne des sols et leur richesse en invertébrés (notamment les lombrics) est encore mal documentée mais des pauvretés sont observées en milieu agricole.

Un processus multifactoriel

L'étude du rôle des pesticides sur la biodiversité s'est étoffée depuis vingt ans et la récente expertise collective Inrae-Ifrermer permet d'identifier des groupes taxonomiques pour lesquels le rôle des pesticides est considéré comme important. On observe ainsi un impact majeur des pesticides sur les lépidoptères, hyménoptères et coléoptères dans les espaces agricoles, avec une diminution du nombre d'individus et d'espèces, dont les récentes revues estiment que l'utilisation des pesticides est la deuxième cause de déclin. Les effets sont directs, par toxicité sur l'espèce, et indirects, par usage d'herbicides réduisant la diversité et la quantité de plantes, entraînant un impact sur les habitats et les ressources. Dans les milieux aquatiques en zone agricole, on observe une réduction, voire une disparition des invertébrés en aval des zones traitées. Les pesticides seraient responsables à l'échelle européenne, d'une diminution de 40 % du nombre d'espèces. Les insecticides, principalement pyréthrinoides et néonicotinoïdes sont les plus étudiés car les plus directement impliqués dans ce déclin. Les oiseaux, insectivores comme granivores, sont touchés par la diminution des ressources alimentaires et aussi, notamment les oiseaux migrateurs, par la perturbation du vol et de l'orientation après exposition à des substances neurotoxiques par consommation de graines traitées aux

néonicotinoïdes, au fipronil et à certains fongicides (thirame). Les insecticides anticholinestérasiques et les rodenticides sont impliqués dans les empoisonnements de rapaces. Les insecticides organochlorés, anticholinestérasiques (organophosphorés, carbamates) et pyréthrinoides sont responsables du déclin des chiroptères, par ingestion de proies contaminées, par exposition directe lors des traitements et par raréfaction de leur alimentation. Une altération des comportements et des déplacements est observée avec les néonicotinoïdes. Le déclin de certaines populations d'amphibiens est associé à l'augmentation de la prévalence de maladies, elle-même favorisée par les pesticides, directement et indirectement. Concernant d'autres vertébrés, on observe des effets sur le comportement, le métabolisme, l'immunité et la reproduction. Néanmoins, l'impact sur la dynamique des populations est encore incertain, hormis pour certaines espèces de reptiles. Les fongicides en général, le cuivre en particulier, inhibent fortement le développement bactérien et mycologique des sols. Les herbicides et le cuivre, par leur phytotoxicité, favorisent également la prolifération d'espèces invasives et contribuent à la perte de biomasse végétale, fongique et microbienne.

En conclusion, les pesticides jouent un rôle important dans le déclin des invertébrés et des oiseaux avec un fort niveau de preuve, et dans celui des chauves-souris et des amphibiens avec un niveau de preuve correct. Concernant les micro-organismes, les végétaux et les autres vertébrés, les données sont encore insuffisantes, soulignant le besoin de travaux dédiés.

Ghislaine BOUVIER



https://www.acadpharm.org/dos_public/2022_12___L_OBSERVA-TOIRE_63_ARTICLE_AVEC_SOURCES_PESTICIDES_GB_OUVIER_VF.PDF

3 questions à Luc Hittinger



Sensibiliser à l'insuffisance cardiaque (IC)

1. Pourquoi, quand et comment dépister suffisamment tôt l'insuffisance cardiaque ?

Longtemps méconnue, l'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie fréquente (1,5 million de patients), grave, plus mortelle que les cancers, et onéreuse (3 milliards d'euros en 2020). On la dépiste par un simple interrogatoire – antécédents cardiovasculaires, présence de facteurs de risque – mais aussi par la présence de symptômes tels qu'un essoufflement d'effort ou nocturne, des œdèmes des membres inférieurs, une prise de poids rapide, une fatigue excessive, rassemblés sous l'acronyme EPOF. Le dépistage précoce de l'IC est facilité par le dosage d'une hormone sécrétée par le cœur, le NT-proBNP : s'il est élevé, il faut consulter un cardiologue et pratiquer une échocardiographie. Le dépistage précoce limite l'inconfort du patient, la durée d'hospitalisation et protège le patient d'une forme plus grave, voire mortelle.

2. Comment optimiser la stratégie thérapeutique ?

Elle repose sur trois piliers : 1. Un nouvel équilibre hydrosodé grâce aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, aux antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, et au sacubitril-valsartan. 2. Une réduction des effets délétères du stress par les bêta-bloquants. 3. Des conseils hygiéno-diététiques fondés notamment sur une diminution des apports en sel et plus d'activité physique. Ces traitements offrent une protection optimale à condition que les posologies finales soient celles atteintes dans les essais cliniques, sachant que les doses doivent être augmentées tous les 15 jours. Vu la pénurie de médecins, cette surveillance peut être déléguée à des infirmières formées, dédiées à cette pathologie.

3. Quelle place pour le pharmacien ?

Le pharmacien hospitalier joue un rôle-clé dans l'éducation thérapeutique du patient en lui expliquant dès la sortie de l'hôpital les effets attendus et secondaires des médicaments ainsi que leurs possibles interactions et en assurant la conciliation médicamenteuse. Le rôle du pharmacien d'officine est essentiel et doit être accru : en délivrant tous les mois ses médicaments au patient, il peut repérer un changement de comportement, un essoufflement inhabituel, une prise de poids ... Il est le mieux placé pour favoriser l'observance, prodiguer des conseils hygiéno-diététiques et limiter les complications infectieuses délétères, notamment respiratoires, en vaccinant les patients contre la grippe et le pneumocoque.

Grand débat public Relations Pharmaciens-Patients, mercredi 12 octobre 2022, « Insuffisance cardiaque »

https://www.acadpharm.org/seances/page.php?rb1=30&id_doc=6089



Prix d'honneur

Sylviane MULLER - Strasbourg

Directeur de recherche émérite au CNRS, à la tête de l'Institut du Médicament de Strasbourg et co-responsable de l'équipe Neuro-immunologie et Thérapie peptidique, elle occupe parallèlement la chaire d'immunologie thérapeutique à l'Institut d'études avancées de l'Université de Strasbourg. Elle s'est illustrée dans la recherche sur les maladies auto-immunes, tumorales et infectieuses, notamment dans le traitement du lupus systémique.

Prix de la pharmacie francophone

Dr Yilmaz ÇAPAN - Turquie. Ce chercheur en pharmacie turc formé en France enseigne actuellement la pharmacotechnie à l'Université Lokman Hekin tout en dirigeant la R&D du laboratoire ILKO Pharmaceuticals où ses travaux portent sur la galénique et la nanomédecine.

Prix international pour le bon usage du médicament

Anne-Lise BIENVENU - Lyon - Bon usage des antifongiques : actions et partages

Prix de thèses

Sciences physico-chimiques

Rostom AHMED-BELKACEM - Montpellier - Dinucléosides analogues de la S-Adénosyl-L-méthionine ; inhibiteurs d'ARN méthyltransférases de virus émergents. Les aléas d'une stratégie bi-sustrat

Sciences biologiques

Flavie ADER - Sorbonne Université - Identification de variants du gène FLNC dans les cardiomyopathies humaines et modélisations fonctionnelles chez la drosophile et dans des pseudo-tissus cardiaques

Joseph Clara SEDZRO - Paris Saclay -

Caractérisation d'un anticorps à domaine unique dirigé contre la protéine S et potentialisant son activité anticoagulante

Judith PINEAU - ESPCI Paris - Dynamiques de polarisation et génération de forces à la synapse immunologique du lymphocyte B

Sciences du médicament

Marine FIDELLE - Paris Saclay - Rôle des antibiotiques dans la résistance à l'immunothérapie anticancéreuse par anticorps monoclonal anti-PD 1

Santé publique et environnement

Hélène AMAZOUZ - Paris Cité - Alimentation et santé respiratoire/allergies chez les enfants en milieu urbain : étude de la cohorte Paris

Sciences pharmaceutiques

Aurore BERTHE-AUCEJO - Paris Cité - Pharmacie clinique en pédiatrie : prescriptions inappropriées

Formulation galénique

Clélia MATHIEU - Paris Saclay - Ciblage cellulaire et intracellulaire de TRAP1 comme nouvelle approche thérapeutique contre le cancer

Phuoc Vinh NGUYEN - Tours - Nanovectorisation ciblée de siARNs pour un effet spécifique et synergique sur la chimiothérapie dans le traitement des cancers EGFR positifs

carnet

Distinctions

Ordre National du Mérite

Promotion au grade de Chevalier

Bernard MASSOUBRE

Veille scientifique

Lettre mensuelle n° 91 du 3 novembre 2022 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_LVS_N-91_03112022.PDF

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

Suivez-nous sur

<https://twitter.com/AcadPharm>



et sur **LinkedIn**

<https://www.linkedin.com/in/acadpharm-1522a599/>